

Aus der Strahlenklinik und -poliklinik
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

In-vivo ^{31}P Magnetresonanzspektroskopie bei repetitiver transarterieller Chemoembolisation maligner Lebertumoren

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Adrian Schuster
aus Dresden

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl
2. Prof. Dr. med. Wolf O. Bechstein
3. Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann

eingereicht: 29. Mai 2002

Datum der Promotion: 20. Dezember 2002

Gliederung

1	Einleitung.....	1
2	Material und Methoden.....	4
2.1	Magnetresonanzspektroskopie	4
2.1.1	Physikalische Grundlagen	4
2.1.1.1	Kernspin.....	4
2.1.1.2	Lamorfrequenz.....	4
2.1.2	Spektroskopische Grundlagen	5
2.1.2.1	Freier Induktionszerfall	5
2.1.2.2	Phasenverschiebungen	6
2.1.2.3	Resonanzfrequenzen	7
2.1.2.4	Spin-Spin	7
2.1.2.5	Relaxation, Relaxationszeiten.....	8
2.1.2.6	Repetitionszeiten.....	9
2.1.2.7	Signalrauschverhältnis	9
2.1.2.8	Auflösung, Empfindlichkeit	10
2.1.3	Spektroskopische Lokalisation	10
2.1.3.1	Oberflächenspulen	10
2.1.3.1.1	Helmholtzspulen.....	11
2.1.3.2	Lokalisationsverfahren	11
2.1.3.2.1	Chemical shift imaging.....	11
2.1.4	Phosphorspektren	12
2.1.4.1	Resonanzen im Phosphorspektrum.....	12
2.1.4.1.1	Phosphomonoester.....	14
2.1.4.1.2	Phosphodiester.....	14
2.1.4.1.3	anorganisches Phosphat.....	15
2.1.4.1.4	Nukleosidtriphosphate	16
2.2	Untersuchungsmethodik.....	16
2.2.1	Magnetresonanztomograf	17
2.2.2	Untersuchungsspule.....	17
2.2.3	Klinisches Untersuchungsprotokoll.....	18
2.2.3.1	Patientenlagerung	18
2.2.3.2	Bildgebung.....	18

2.2.3.3	Magnetfelddhomogenisierung	19
2.2.3.4	Spektroskopie	19
2.3	Spektroskopische Auswertung	19
2.3.1	Nachbearbeitung.....	19
2.3.1.1	Fourier-Transformation	20
2.3.1.2	Auswertung der Voxel.....	20
2.3.2	quantitative Analyse	21
2.4	Untersuchungskollektive	21
2.4.1	Probanden	21
2.4.2	Patienten	22
2.4.2.1	Einschlußkriterien.....	22
2.4.2.2	Ausschlußkriterien.....	22
2.4.2.3	Voruntersuchungen.....	23
2.5	Maligne Lebertumoren	23
2.5.1	Hepatozelluläres Karzinom	23
2.5.1.1	Ätiologie	23
2.5.1.2	Risikofaktoren.....	24
2.5.1.3	Einteilung.....	24
2.5.1.4	Symptome	25
2.5.1.5	Diagnostik.....	26
2.5.1.6	Therapie	27
2.5.1.6.1	Resektion, Transplantation	27
2.5.1.6.2	Chemotherapie.....	27
2.5.1.6.3	Radiatio.....	28
2.5.1.6.4	Immuntherapie.....	28
2.5.1.6.5	Dearterialisation	29
2.5.1.6.6	Perkutane Alkoholinjektion.....	29
2.5.1.6.7	Thermoablative Verfahren.....	29
2.5.1.6.7.1	Laserinduzierte Thermotherapie.....	29
2.5.1.6.7.2	Hochfrequenzablation.....	30
2.5.1.6.7.3	Kryotherapie	30
2.5.1.6.8	Transarterielle Chemoembolisation.....	31
2.5.1.6.8.1	Einleitung.....	31
2.5.1.6.8.2	Kontraindikationen der TACE.....	31

2.5.1.6.8.3	klinisches Therapieprotokoll	32
2.5.1.6.8.3.1	praktischer Ablauf der TACE	32
2.5.1.6.8.3.2	Embolisat	33
2.5.1.6.8.4	Nebenwirkungen und Komplikationen der TACE ...	34
2.5.1.6.8.5	Prognosefaktoren	35
2.5.1.6.8.6	Ergebnisse.....	35
2.5.2	Lebermetastasen	36
2.5.2.1	Einleitung.....	36
2.5.2.2	Symptome und Diagnostik von Lebermetastasen.....	37
2.5.2.3	Therapie von Lebermetastasen	38
2.5.2.3.1	chirurgische Resektion	38
2.5.2.3.2	Chemotherapie.....	38
2.5.2.3.3	Thermotherapie.....	39
2.5.2.3.4	Radiatio.....	39
2.5.2.3.5	Immuntherapie.....	39
2.5.2.3.6	Transarterielle Chemoembolisation.....	40
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Probanden	41
3.2	Patienten	42
3.2.1	prätherapeutische Untersuchungen.....	42
3.2.2	posttherapeutische Untersuchungen	44
3.2.2.1	Schwankungsbreite	49
3.2.2.2	Verlaufsgruppen	49
3.2.3	Patientenverläufe	50
3.2.3.1	Patient #1	50
3.2.3.2	Patient #2	54
3.2.3.3	Patient #3	57
3.2.3.4	Patient #4	60
3.3	Überlebenszeiten	61
4	Diskussion	62
4.1	Einleitung	62
4.2	³¹ P-chemical shift imaging	62
4.3	Probandenuntersuchungen.....	63
4.3.1	Probandenspektren	64

4.4	Patientenuntersuchungen.....	66
4.4.1	prätherapeutische Spektren.....	66
4.4.2	Unterschiede zwischen verschiedenen Studien.....	67
4.4.2.1	Ernährungszustand.....	67
4.4.2.2	Alter	68
4.4.2.3	pH-Wert	68
4.4.2.4	Meßmethoden	69
4.4.2.4.1	Lokalisierungsverfahren	69
4.4.2.4.2	Repetitionszeiten	69
4.4.2.4.3	Magnetfeld.....	70
4.4.2.4.4	Kern-Overhauser-Effekt	70
4.4.2.4.5	Kontrastmittel	71
4.4.2.5	Auswertungsverfahren.....	71
4.5	Transarterielle Chemoembolisation	72
4.6	Spektroskopische Ergebnisse	73
4.7	Quotientenverläufe	76
4.8	Ausblick.....	77
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	83
7	Abkürzungsverzeichnis	94
8	Danksagung	96
9	Erklärung an Eides statt	97
10	Lebenslauf.....	98

1 Einleitung

Seit Beginn der 50er Jahre hat sich die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) einen immer größeren Stellenwert in der chemischen und biologischen Wissenschaft erstritten. Zunächst erfolgte die Nutzung hauptsächlich zur Strukturaufklärung von Molekülen im Rahmen von in-vitro Untersuchungen. Durch die Entwicklung und Verbreitung von Hochfeldmagneten mit großer Öffnung wurden dann in den 80er Jahren auch in-vivo Messungen am Menschen möglich [74, 78]. Als Ergänzung zur klinisch wesentlich häufiger eingesetzten Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglicht die MRS eine Aussage über bestimmte Atome und deren „chemisches Umfeld“. Im Rahmen der Messung wird dabei ein Frequenzspektrum erzeugt, in dem sich in charakteristischen Bereichen die verschiedensten Moleküle innerhalb des Untersuchungsvolumens in Abhängigkeit ihrer Konzentration widerspiegeln.

Für in-vivo Messungen sind in ausreichender Konzentration im Menschen nur Wasserstoff (^1H) und Phosphor (^{31}P) vorhanden [82]. Weitere Isotope wie zum Beispiel Kohlenstoff (^{13}C) können nur nach künstlicher Anreicherung beziehungsweise externer Zugabe untersucht werden [88].

Mittels der ^{31}P -MRS ist die Untersuchung wichtiger Metabolite des zellulären Energiestoffwechsels in-vivo am Menschen möglich. Die Nukleosiddi- und triphosphate sowie das Phosphokreatin werden dabei als Schlüsselmoleküle der zellulären Energiegewinnung, -speicherung und -verteilung angesehen. Phosphodiester und -monoester sind hingegen Stoffgruppen, die in engem Zusammenhang zur Zellmembransynthese und zum Membranabbau stehen [9, 11, 81]. Diese beiden wichtigen Funktionen der Zelle sind besonders im Rahmen der Onkologie und Therapie von wesentlichem Interesse.

Die prinzipiell mögliche Bestimmung von absoluten Metabolitkonzentrationen erfordert immer die gleichzeitige Messung von Referenzkonzentrationen. Dies erhöht aber die Fehleranfälligkeit der ganzen Methode [7]. Besonders im Bereich der Onkologie interessieren aber vorrangig die Metabolitveränderungen vor und nach der Therapie. Das erfordert nur die Bestimmung der relativen Veränderungen der Phosphormetaboliten und ihrer Quotienten [78, 88]. Die MRS eignet sich daher sehr gut zur Diagnostik von intrazellulären Veränderungen nach entsprechender Therapie. Sie ermöglicht funktionelle Aussagen, die mit bildgebenden Verfahren nicht möglich sind [81]. Die Methode wurde und wird in zahlreichen Studien zur Therapieverlaufskontrolle der verschiedensten Tumoren eingesetzt [25, 36, 54, 57, 76, 78].

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eine der häufigsten Krebsformen, mit deutlichen regionalen Unterschieden. Unbehandelt ist die Prognose des HCC sehr schlecht bei einem mittleren Überleben von wenigen Monaten nach Diagnosestellung. Mehr als 80 % der Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung einen lokal oder allgemein inoperablen Befund auf. Damit stehen dann nur noch die systemische und lokale Chemotherapie, die perkutane Alkoholinjektion und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als Therapiemodalitäten zur Verfügung. Die Entwicklung moderner angiografischer Techniken und Geräte ermöglichte eine verbesserte und erfolgreichere Therapie auch fortgeschrittenerer Lebertumoren.

Die besondere Gefäßversorgung der Leber gestattet die Embolisation von Ästen der Arteria hepatica. Das normale Parenchym bezieht seine Blutversorgung zu etwa 75 % aus der Pfortader und nur zum geringen Teil aus den Leberarterien [30]. Im Gegensatz dazu versorgen sich primäre und sekundäre Lebertumoren zu über 90 % aus Ästen der A. hepatica [21, 31, 65, 91, 102]. Durch die Kombination der arteriellen Zytostatikaapplikation mit der anschließenden Okklusion der versorgenden arteriellen Lebergefäße konnten wesentliche Fortschritte im Vergleich zur alleinigen arteriellen Chemotherapie erreicht werden.

Das Ansprechen eines Lebertumors auf die transarterielle Chemoembolisation wird in der klinischen Routine durch bildgebende Verfahren (Computertomografie und Magnetresonanztomografie) kontrolliert. Nicht zufriedenstellend an diesen Verfahren ist die große Zeitspanne zwischen Therapie und Nachweis des Ansprechens beziehungsweise des Therapieversagens. Dieses wird hierbei über die Veränderung der Tumorgroße definiert [85, 102]. Die ³¹P-MRS bietet die Möglichkeit, Stoffwechselveränderungen direkt während und nach der Therapie in-vivo zu beurteilen [45, 55, 62, 63, 74]. Sie gestattet einen Einblick in den Energiestoffwechsel der Zellen sowie den Zellmembranumsatz [2, 3, 9, 10, 11, 19, 27, 42, 47, 52, 53, 81, 82, 88, 98]. In verschiedenen Studien wurden die Veränderungen im Tumorstoffwechsel bei Ansprechen beziehungsweise bei Therapieversagen dokumentiert [25, 36, 54, 57, 62, 76, 84]. In dieser Studie sollten die Möglichkeiten der MRS bei der Therapie maligner Lebertumoren mittels transarterieller Chemoembolisation untersucht werden. Mittels der Spektroskopie sollte es möglich sein, in kurzem zeitlichen Abstand zur Therapie eine Einschätzung über den Therapieerfolg zu treffen [25, 54, 62, 85]. So könnte mit erheblichem Zeitgewinn eine ineffektive Therapie abgebrochen werden und damit der Patient entlastet werden [76, 81].

Der routinemäßige klinische Einsatz der MRS ist unter anderem aufgrund umfangreicher technischer Voraussetzungen bisher nur sehr eingeschränkt möglich. Zur Gewinnung ausreichender spektraler Auflösungen bei akzeptabler Meßzeit ist eine Mindestmagnetfeldstärke von 1,5 Tesla erforderlich [78, 88]. Weiterhin stellt die Spektroskopie besondere Anforderungen an die Empfangs- und Sendeelektronik [74]. Für eine Auswertung der Spektren ist spezielle Software erforderlich.

Das Chemical-Shift-Imaging-Verfahren (CSI) bietet die Möglichkeit, mittels einer Messung viele benachbarte Regionen (Voxel) zu untersuchen [14, 100]. Damit werden mehrere Spektren in einer Zeit gewonnen, die auch für Einzelmessungen bei anderen spektroskopischen Verfahren benötigt wird. Dabei ist es während der Auswertung möglich, die Voxelpositionierung innerhalb der Untersuchungsschicht nachträglich zu verändern [74, 93].

Im Rahmen vorliegender Studie sollte das CSI-Verfahren zur Gewinnung von Phosphorspektren etabliert werden. Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs sollte die Eignung der MRS zur Diagnose und Verlaufskontrolle maligner Lebertumoren beurteilt werden. Das Potential und die Wertigkeit als zusätzliche Kontrolluntersuchung während der wiederholten transarteriellen Chemoembolisation waren weitere Teile der Fragestellung.

2 Material und Methoden

2.1 Magnetresonanzspektroskopie

2.1.1 Physikalische Grundlagen

2.1.1.1 Kernspin

Grundlage der Magnetresonanzspektroskopie ist der Kernspin von Atomen, die eine ungerade Anzahl von Protonen und/oder Neutronen im Atomkern besitzen. In Kernen mit einer geraden Anzahl Nukleonen heben sich die einzelnen Spins gegenseitig auf. Bei ungerader Anzahl ergibt sich jedoch nach außen eine Nettomagnetisierung. Im Bereich der medizinischen Anwendungen trifft dies insbesondere auf die Isotope Wasserstoff (^1H), Kohlenstoff (^{13}C) und das hier relevante Phosphor (^{31}P) zu. Bis auf Wasserstoff und Phosphor kommen die anderen Isotope in so geringer Konzentration im menschlichen Körper vor, daß deren Konzentration für spektroskopische Untersuchungen durch externe Zufuhr erhöht werden muß.

Der Kernspin ist durch das gyromagnetische Verhältnis γ mit dem magnetischen Kerndrehimpuls I verknüpft:

$$\mu = \gamma \cdot I \text{ mit } \gamma = 1,08 \cdot 10^8 \frac{1}{2\pi} \text{ Hz/T}$$

Das gyromagnetische Verhältnis ist eine charakteristische Größe für jeden Atomkern und eine Naturkonstante.

2.1.1.2 Lamorfrequenz

Setzt man Atomkerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl einem äußeren konstanten Magnetfeld aus, so beginnen sie zu präzedieren. Dabei rotiert die Spitze, des als Vektor veranschaulichten magnetischen Kernmoments, um die Achse des externen Magnetfeldes.

Diese Rotation erfolgt mit der charakteristischen Lamorfrequenz ω , die vom spezifischen gyromagnetischen Verhältnis des Atomkerns γ und der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0

abhängig ist: $\omega = \frac{\gamma}{2\pi B_0}$. (Abbildung 1).

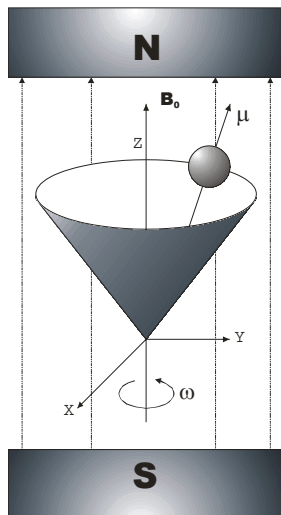


Abbildung 1: Veranschaulichung des Kernspins μ und der Larmorfrequenz ω im Magnetfeld B_0

Die Rotation einer Ladung erzeugt ein magnetisches Moment, das sich sowohl parallel als auch antiparallel zum äußeren Magnetfeld orientieren kann. Dabei entspricht die parallele Ausrichtung dem energieärmeren Zustand, der etwas häufiger eingenommen wird als der energiereichere antiparallele. Aufgrund dieses Unterschiedes ergibt sich eine geringe Nettomagnetisierung parallel zum äußeren Magnetfeld. Durch Aufnahme und Abgabe von Energie, die der Differenz der beiden Energieniveaus entspricht, ist ein Wechsel der Ausrichtung möglich. Führt man dem System Energie durch elektromagnetische Wellen zu, so erfolgt im Resonanzfall ein Übergang in den energiereicheren Zustand, was dann als magnetische Resonanz bezeichnet wird. Die Resonanzfrequenz entspricht dabei der Larmorfrequenz. Für das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Phosphor (^{31}P) ergibt sich eine Frequenz von etwa 25,8 MHz bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla.

2.1.2 Spektroskopische Grundlagen

2.1.2.1 Freier Induktionszerfall

Durch Einstrahlung von elektromagnetischen Impulsen mit der Larmorfrequenz erfolgt eine Anregung der Atomkerne, die auf ein höheres Energieniveau gelangen und damit verändert sich die Verteilung der Ausrichtung der Kernspins. Im Gleichgewichtszustand ergibt sich eine Gleichverteilung für die parallele und antiparallele Orientierung und deshalb eine Abnahme der Nettomagnetisierung. Nach Beendigung der Anregung beziehungsweise des elektromagnetischen Impulses kehren die angeregten Kerne wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück.

Dabei geben sie einen Teil der vorher zugeführten Energie in Form eines Energiequanten ab, dessen Energie der Differenz der Energieniveaus entspricht. Dies induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, die als "freier Induktionszerfall" FID (free induction decay) bezeichnet wird. Das mit der Zeit abfallende Signal ist dabei die Summe aller ausgesandten Quanten und entspricht der Summation vieler gedämpfter Schwingungen.

Die Resonanz- und damit auch die Signalfrequenz sind entsprechend der Larmorfrequenz ω vom lokalen Magnetfeld des jeweiligen angeregten Atomkerns abhängig. Aufgrund der verschiedenen chemischen Bindungen und der dadurch unterschiedlichen Elektronenverteilung innerhalb der Elektronenhülle ergeben sich geringste Unterschiede im lokalen Magnetfeld der einzelnen Atomkerne. Auf jeden einzelnen Kern wirkt effektiv ein anderes Magnetfeld in Abhängigkeit seiner chemischen Umgebung. Folglich unterscheidet sich die Resonanzfrequenz der einzelnen Kerne um einige Hundert Hertz.

Bei realen Messungen ist der FID ein Summationssignal aus vielen verschiedenen überlagerten Schwingungen unterschiedlicher Frequenz in Größenordnung der Larmorfrequenz. Mittels der Fouriertransformation kann man den FID spektral zerlegen und derart die unterschiedlichen Frequenzen und ihre Anteile am gesamten Signal darstellen. Dabei werden die verschiedenen Resonanzen als Kernresonanzsignale auf einer Frequenzachse dargestellt. Die Fläche unter einem Signalpeak entspricht der Signalstärke und damit der Anzahl der Atome mit identischer Kernresonanzfrequenz und somit einem gleich starken lokalen Magnetfeld.

2.1.2.2 Phasenverschiebungen

Nach Abschaltung des Anregungsimpulses kehrt der ausgelenkte Magnetisierungsvektor in seine ursprüngliche Ausrichtung in Form einer Präzessionsbewegung zurück. Der FID kann dabei zum Zeitpunkt 0 der Messung nur dann mit maximaler Signalstärke beginnen, wenn sich die Empfangsspule genau senkrecht zum ausgelenkten Vektor befindet. Ist dies nicht der Fall, verschiebt sich die Phase des Signals. Diese Phasenverschiebung nullter Ordnung kann man aber nachträglich rechnerisch korrigieren.

Phasenverschiebungen erster Ordnung entstehen durch die unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen der einzelnen Kerne in Abhängigkeit ihrer chemischen Umgebung. Anfänglich befinden

sich alle Kerne in Phase, so daß ein hohes Signal induziert wird. Später jedoch laufen die Phasen auseinander und führen zu einer Phasenverschiebung.

2.1.2.3 Resonanzfrequenzen

Für Phosphoratome ergeben sich unterschiedliche Resonanzfrequenzen in Abhängigkeit ihrer Position innerhalb der jeweiligen Moleküle und den damit verbundenen unterschiedlichen chemischen Bindungen. In Spektren gibt man meistens den Abstand der verschiedenen Signale in parts per million (ppm) relativ zu einer Referenzfrequenz wie der des Phosphorkreatins (PCr) an. Diese Verschiebung aufgrund der chemischen Bindungen des untersuchten Atoms wird als chemische Verschiebung (chemical shift) bezeichnet. Daraus kann man dann Rückschlüsse auf die im untersuchten Volumen vorhandenen Moleküle ziehen sowie anhand der Signalstärke auf ihre Konzentration.

Das direkt auf den zu untersuchenden Kern einwirkende lokale Magnetfeld ist stets etwas schwächer als das äußere Magnetfeld bedingt durch die lokale Abschirmung der umgebenden Elektronenhülle. Die "Form" und "Dichte" der Elektronenwolke ist abhängig von den chemischen Bindungen des Atoms. Entsprechend der genauen Position des Phosphors im Molekül verändern sich die lokalen Magnetfelder der einzelnen Kerne, so daß sie unterschiedliche Resonanzfrequenzen besitzen. Ein Anregungsimpuls muß daher auch nicht nur genau mit einer einzigen Frequenz eingestrahlt werden, sondern mit einer großen Anzahl verschiedener Frequenzen innerhalb einer Frequenzbreite um die theoretische Resonanzfrequenz. Derart werden dann alle Atome, egal in welcher Bindung sie sich befinden, angeregt und tragen somit zum FID bei. Bei dem hier untersuchten ^{31}P beträgt zum Beispiel die Differenz zwischen dem Signal der Phosphomonoester und dem β -Nukleosidtriphosphat etwa 600 Hz, die ein Anregungsimpuls daher mindestens überstreichen muß.

2.1.2.4 Spin-Spin

Sind in einem Molekül mehrere Atome mit einem Spin eng benachbart, kommt es zu einer Kopplung der Spins und folglich zu einer Veränderung des lokalen Magnetfeldes. Der Spin des anderen Atoms kann parallel oder antiparallel zu seinem Nachbarn ausgerichtet sein. Bei zwei

benachbarten gekoppelten Atomen kommt es daher zu einer Aufspaltung in zwei dicht nebeneinander liegende Peaks. Bei drei gekoppelten Atomen gibt es vier mögliche Anordnungen der Spins zueinander. Zwei der Anordnungen sind identisch, so daß es zu einer Aufspaltung in drei Peaks kommt, wobei der mittlere die doppelte Signalstärke hat im Verhältnis zu den beiden äußeren. Dies erklärt die Aufspaltung des β -NTP-Signals in drei kleine Peaks und in je zwei bei α - und γ -NTP (Abbildung 2) [36].

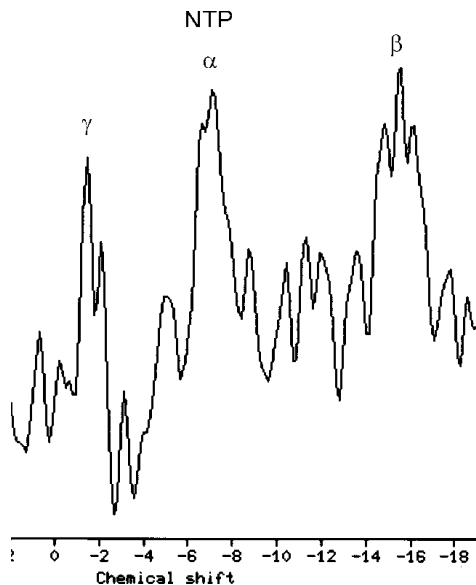


Abbildung 2: Ausschnitt aus einem ^{31}P -Spektrum mit Aufspaltung des α - und γ -NTP-Signals in zwei und des β -NTP-Signals in drei kleine Peaks aufgrund der Spin-Spin-Kopplung

2.1.2.5 Relaxation, Relaxationszeiten

Durch den Anregungsimpuls wird die Nettolängsmagnetisierung entlang der z-Achse um 90° in die xy-Ebene ausgelenkt. In diesem Moment gibt es keine Magnetisierung entlang der z-Achse, sondern nur in der xy-Ebene. Dabei präzedieren die angeregten Spins zusätzlich in Phase um die z-Achse. Nur dadurch ist dann eine Magnetisierung in der xy-Ebene möglich. Nach Ende des Impulses haben die angeregten Atome das Bestreben, ihre ursprüngliche Ausrichtung wieder zu erlangen.

Zwei wesentliche Mechanismen bewirken dabei den Verlust der Magnetisierung in der xy-Ebene. Im Laufe der Zeit gehen die angeregten Atome wieder in ihre bevorzugte Ausrichtung entlang des äußeren Magnetfeldes über. Es baut sich also erneut die Nettomagnetisierung entlang der z-Achse auf. Die Zeitkonstante T_1 beschreibt dabei die Dauer, bis 66,6 % der ursprünglichen

Längsmagnetisierung in der z-Ebene erreicht sind. Dies wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da dabei die Energie an das Molekülgitter abgegeben wird.

Die zuvor in Phase präzedierenden Spins geraten zunehmend außer Phase und heben sich gegenseitig auf, so daß sich die Magnetisierung innerhalb der xy-Ebene verringert. Vor allem die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Spins spielt dabei eine Rolle. Die Zeitkonstante T_2 beschreibt die Zeitspanne bis sich die xy-Magnetisierung um 66,6 % verringert hat.

Verschiedene lokale Magnetfeldinhomogenitäten sorgen meist sehr schnell für eine Dephasierung und damit Verringerung der T_2 -Zeit, die dann als T_2^* bezeichnet wird und sehr viel kürzer ist als das eigentliche T_2 .

Die gemessene Abnahme der Magnetisierung in der xy-Ebene ist ein Zusammenspiel der verschiedenen Relaxationsmechanismen. Nur speziell gewählte Meßsequenzen können bei der Datengewinnung eine der beiden Konstanten hervorheben.

2.1.2.6 Repetitionszeiten

Die Größe der T_1 -Zeit beeinflusst entscheidend die Länge der Repetitionszeit TR zwischen den einzelnen Anregungsimpulsen. Ist die Zeit zu kurz gewählt, sind noch nicht alle Atomkerne wieder in die Ausgangsposition zurückgekehrt und können somit nicht an der nächsten Anregung teilnehmen [10, 25, 29, 79]. Repetitionszeiten länger als 3 Sekunden bedingen eine sehr lange Untersuchungsdauer. Die Wahl der Repetitionszeit stellt also immer einen Kompromiß zwischen ausreichender T_1 -Relaxation und der Untersuchungsdauer dar [54]. Bei der Untersuchung von Phosphoratomten haben sich daher Repetitionszeiten von etwa einer 1 Sekunde Dauer als sinnvoll erwiesen.

2.1.2.7 Signalrauschverhältnis

Bei in-vivo gemessenen Spektren ist das Verhältnis des Nutzsignals zum Rauschen bei einer Messung zu gering, um sinnvoll ausgewertet werden zu können. Man summiert daher die Signale mehrerer Messungen auf. Dabei hebt sich im Mittel das Rauschen auf und die eigentlichen Nutzsignale addieren sich und das Signalrauschverhältnis verbessert sich. Es steigt dabei proportional zur Wurzel der Anzahl der aufaddierten Messungen an [100]. Wegen der wesentlich geringeren MR-Empfindlichkeit der ^{31}P -Kerne (ca. 6,6 % im Vergleich zu ^1H) werden

verhältnismäßig große Volumina gemessen, da die Signalstärke linear mit dem Volumen und damit mit der Anzahl der angeregten Kerne ansteigt.

2.1.2.8 Auflösung, Empfindlichkeit

Obwohl schon mit der verhältnismäßig geringen Feldstärke des natürlichen Erdmagnetfeldes eine Magnetresonanzmessung möglich ist, verbessert sich mit zunehmender Feldstärke die Auflösung und Empfindlichkeit [100].

Auflösung charakterisiert dabei die Möglichkeit, zwei Verbindungen mit sehr ähnlicher Resonanzfrequenz zu unterscheiden. Mit zunehmender Feldstärke steigt die Larmorfrequenz proportional an und vergrößert den Frequenzbereich. Außerdem beeinflusst die Homogenität des statischen Magnetfeldes die mögliche Auflösung [82].

Empfindlichkeit ist die Fähigkeit, auch schwache Signale zu erfassen. Mit zunehmender Feldstärke nimmt auch die Energiedifferenz zwischen der parallelen und der antiparallelen Ausrichtung zu, und damit die Nettomagnetisierung und Signalstärke. Weiterhin beeinflussen die Konzentration des zu untersuchenden Atomkerns und die Qualität der Hochfrequenzelektronik die Meßempfindlichkeit.

Zur Verbesserung der Spektren kann man die technischen Gegebenheiten verbessern, die auf eine größere Feldstärke und Homogenität des Magnetfeldes zielen sowie die Empfindlichkeit des Spulensystems erhöhen.

2.1.3 Spektroskopische Lokalisation

Ein wesentliche Voraussetzung für eine organspezifische Spektroskopie ist die möglichst exakte räumliche Lokalisation der gewonnenen Spektren. Dafür wurden im Laufe der Zeit verschiedenste Verfahren entwickelt und angewendet.

2.1.3.1 Oberflächenspulen

Oberflächenspulen haben sich als eine praktikable Methode zur Gewinnung von lokalisierten Spektren erwiesen. Die Spule dient dabei gleichzeitig als Sende- und Empfangsantenne. Das untersuchte Volumen wird hierbei von der räumlichen Ausdehnung des elektromagnetischen

Feldes der Spule bestimmt [50, 70]. Dies ist meist ein halbkugelter Bereich um die Spule mit einer Ausdehnung von der Größe des Spulenradius [11, 29, 38, 36, 79, 85, 100]. Diese Methodik begrenzt die untersuchbaren Volumina auf oberflächliche Regionen. Außerdem beeinflussen Strukturen innerhalb dieses Volumens wesentlich das Signal, wie zum Beispiel die Bauchwandmuskulatur bei Lebermessungen [85]. Aufgrund der nahen räumlichen Beziehung zum Untersuchungsobjekt ergeben sich jedoch bessere Signalrauschverhältnisse als bei entfernteren, fest montierten Spulen [51, 74].

2.1.3.1.1 Helmholtzspulen

Die planparallele Anordnung eines Spulenpaares zu einer Helmholtzspule ermöglicht die Datenaquisition aus einem größeren Volumen unter Beibehaltung der Vorteile von Oberflächenspulen. Durch den variablen Abstand der beiden Spulen voneinander ist eine optimale Anpassung an die Körpermaße des Patienten möglich. Die homogener verteilten Signale führen auch zu einem höheren Signalrauschverhältnis [70].

2.1.3.2 Lokalisationsverfahren

Weiterhin sind Lokalisationsverfahren mittels verschiedenster Gradienten und Impulse entwickelt worden. Es wird dabei versucht, eine möglichst genaue örtliche Auflösung mit hochaufgelösten Spektren zu gewinnen. Dabei muß stets ein Kompromiß zwischen Auflösung, Spektrenqualität und Meßdauer gefunden werden. Jede höhere räumliche Auflösung gewinnt ein Signal aus einem kleineren Volumen, so daß die Anzahl der angeregten Atome kleiner wird und das Signal schwächer. Durch verbesserte Gerätetechnik und mehr Messungen kann das Signal dennoch verwertbar sein, was jedoch wiederum die Meßdauer verlängert.

2.1.3.2.1 Chemical shift imaging

Das Chemical-Shift-Imaging-Verfahren ermöglicht eine Lokalisation der spektroskopischen Daten. Dabei werden mit einem Meßvorgang spektroskopische Daten aus einer in typischerweise 8 x 8 Volumenelemente unterteilten Schicht gewonnen. Die CSI-Sequenz ist eine Gradientenpulstechnik, die entsprechend der Anzahl der Phasenkodierrichtungen 1-, 2- oder 3-dimensionale

Datensätze erzeugt. Die Bestimmung der Meßschicht in z-Richtung erfolgt durch einen schichtselektiven Anregungsimpuls, der die Lage und Dicke der Schicht bestimmt. Die Ortskodierung erfolgt anschließend mittels eines inkrementellen Schichtgradienten - beim zweidimensionalen CSI in den zwei verbleibenden Raumrichtungen (x, y). In kurzem Abstand daran beginnt die Signalgewinnung [14].

In der Literatur werden verschiedene Bezeichnungen für die Dimensionalität verwendet. In dieser Arbeit entspricht die Anzahl der Dimensionen nur der Anzahl der Phasenkodiergradienten und nicht der Anzahl aller Fourier-Transformationen.

Für Messungen in-vivo haben sich die ein- und zweidimensionalen Verfahren durchgesetzt, da sich mit jeder weiteren Dimension die Dauer der Messung wesentlich verlängert. Bei dieser Studie wurde eine Meßdauer von 34 Minuten für eine zweidimensionale Untersuchung erreicht. Vorteilhaft an der CSI-Technik ist die Möglichkeit, nach Abschluß der Messung nachträglich die Lage der Voxel innerhalb der Schicht zu verändern [74].

Im Bereich starker Suszeptilitätsschwankungen verschlechtert sich die Qualität der gewonnenen Spektren. Da in-vivo nicht nur genau die zu untersuchende Schicht angeregt wird, kommt es zu Signalen auch aus anderen, vor allem benachbarten Voxeln - dem so genannten Voxel-Bleeding [11, 22, 23, 29, 42, 51, 52, 53, 54, 64, 74, 79, 89, 93, 98, 100].

2.1.4 Phosphorspektren

Mit der ^{31}P -Spektroskopie können in-vivo und nichtinvasiv zelluläre Metabolite des Phosphorstoffwechsels bestimmt werden [2, 9, 42, 52, 55, 71, 88]. Dies ermöglicht Einblick in den zellulären Energiehaushalt, was bei der Beurteilung von Therapieerfolgen verwandt wird. Die Zusammensetzung und Veränderungen der einzelnen Peaks unter Therapie wurden in vielfältigen Tumormodellen untersucht [81]. Bis Anfang der 80er Jahre waren spektroskopische Untersuchungen nur im Rahmen von Tierversuchen oder in-vitro möglich [78].

2.1.4.1 Resonanzen im Phosphorspektrum

In einem typischen ^{31}P -Spektrum lassen sich 7 wesentliche Resonanzen (Peaks) nachweisen. Typischerweise beginnt das Spektrum links mit dem Peak der Phosphomonoester (6,5 - 7,1

ppm). Dieses kann gegebenenfalls in die Resonanzen des Phosphorylcholins (6,5 ppm) und des Phosphorylethanolamins (7,1 ppm) aufgelöst werden. Anschließend zeigen sich die Resonanzen des anorganischen Phosphats und der Phosphodiester (2,9 ppm). Letztere unterteilen sich in die Resonanzen für das Glycerophosphorylcholin (GPC) und das Glycerophosphorylethanolamin (GPE). Das mittig gelegene Phosphokreatin wird als Referenzpeak bei 0 ppm angetroffen. Auf dem negativen Teil der Achse folgen dann nach rechts die Resonanzen der Nukleosidtriphosphate (γ -, α -, β -NTP) (Abbildung 3).

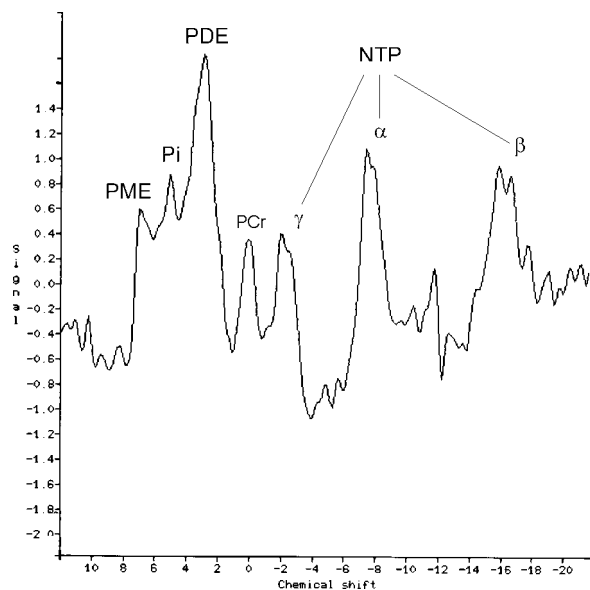


Abbildung 3: typisches Leberspektrum mit hohem Peak der Phosphodiester und Phosphokreatinpeak als Zeichen der Kontamination durch umliegende Muskulatur

Insgesamt zeigen sich in einem Spektrum nur die Atome innerhalb kleiner beweglicher Moleküle. Phosphoratome in großen Makromolekülen und insbesondere innerhalb von Membranproteinen haben eine sehr kurze Relaxationszeit, so daß sie sich im Spektrum als sehr breites Signal zeigen, das im Allgemeinen im Grundrauschen untergeht [64, 90]. Darum tragen Phosphoratome zum Beispiel aus den Membranproteinen nicht zum Signal bei [54, 55].

Die Phosphomonoester und -diester sind Zwischenprodukte des Zellmembranstoffwechsels und damit indirekt des Zellumsatzes [81]. Das anorganische Phosphat entspricht den freien gelösten Phosphationen. Das Phosphokreatin ist eine energiereiche Verbindung, die vor allem im Muskel und Gehirn der Energiespeicherung dient. Innerhalb der Leber ist Phosphokreatin nicht nachweisbar [9, 23, 36, 55, 59, 63]. Ein Nachweis in einem Leberspektrum spricht deshalb für eine Kontamination des Spektrums durch die Bauchwandmuskulatur [22, 27, 36, 48, 53, 54, 79, 87, 89].

Die drei rechtsseitig gelegenen Resonanzen entsprechen unter anderem den Phosphoratomen im Adenosintriphosphat (ATP). Der erste Peak (γ) entsteht durch die letzte der drei Phosphatgruppen. Die α -Resonanz erzeugt das direkt an das Nukleosid gebundene Phosphat. Das mittlere Phosphoratom bildet mit seiner Aufspaltung in drei sehr eng benachbarte Peaks die β -Resonanz (Abbildung 2).

Zum Signal dieser drei Peaks trägt im wesentlichen das ATP bei. Das Spaltprodukt des ATP Adenosindiphosphat (ADP) trägt insgesamt weniger zum Signal bei. Die Synthese von ATP erfolgt in gut mit Sauerstoff versorgten Zellen im Rahmen der Glykolyse und der Atmungskette. Während Hypoxie beziehungsweise Ischämie kann nur durch die vermehrte Bildung von Laktat ATP synthetisiert werden.

Die Messung von ^{31}P -Spektren gestattet somit einen Einblick sowohl in das Zellwachstum als auch in den Energiestoffwechsel der Zelle [3].

2.1.4.1.1 Phosphomonoester

Bei den Phosphomonoestern ist das Phosphat über eine Esterbindung an einen Molekülrest gebunden. In diesem Resonanzbereich verbergen sich die Resonanzen von phosphathaltigen Molekülen der Glykolyse und Gluconeogenese (Triose-, Hexosephosphate). Insbesondere bei verstärkter Gluconeogenese kommt es zu Veränderungen im Bereich der PME [19, 27, 47]. Weiterhin erscheinen in diesem Bereich die Resonanzen der Nukleosidmonophosphate (z. B. Adenosinmonophosphat) sowie Phosphorylcholin (PCH) und Phosphorylethanolamin (PEA), die Ausgangsmoleküle für die Zellmembransynthese sind [9, 11, 25, 26, 36, 42, 47, 48, 52, 53, 56, 62, 63, 81, 88]. Im gesunden Lebergewebe setzt sich dieser Peak im wesentlichen aus den Resonanzen des Phosphorylethanolamins und Phosphorylcholins zusammen. Die Zuckerphosphate tragen bei Gesunden nur unwesentlich zum PME-Signal bei [27, 54, 55, 87, 98].

2.1.4.1.2 Phosphodiester

In Phosphodiestertermolekülen ist das Phosphat über jeweils zwei Esterbindungen in den Molekülen gebunden. In diesem Frequenzbereich konnten die Resonanzen des Glycerophosphorylethanolamins, Glycerophosphorylcholins und Phosphoenolpyrovats

nachgewiesen werden [26, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 71, 81, 87, 89]. Einen weiteren Anteil am Signal verursachen kleinere phosphathaltige Makromoleküle. Dabei handelt es sich um die Phospholipide der Zellmembran, die besonders bei den klinischen Feldstärken bis 2 Tesla einen großen Anteil am Signal haben [3, 52, 64]. Innerhalb der Lipiddoppelschichten enthalten zum Beispiel die polaren Kopfgruppen Phosphatgruppen [25, 52]. Es wird außerdem vermutet, daß sekretorische Proteine im rauen endoplasmatischen Retikulum (rER) synthetisiert und gespeichert werden, so daß deren Phosphoranteile beziehungsweise die Membranen des rER zum Signal beitragen können [9, 42, 52, 53, 87, 89].

2.1.4.1.3 anorganisches Phosphat

Mittels der MRS ist nur etwa ein Viertel des intrazellulären Phosphats nachweisbar - das zytosolische Phosphat. Ein Großteil des anorganischen Phosphats ist in den Mitochondrien gebunden und trägt nicht zum MR-Signal bei [19, 42, 52, 55].

Die Resonanzfrequenz des anorganischen Phosphats (Pi) wird deutlich vom pH-Wert beeinflusst. Abhängig von der Anzahl der an den Phosphatrest gebundenen Wasserstoffionen verschiebt sich durch das minimal veränderte lokale Magnetfeld auch die Resonanzfrequenz des Phosphoratoms. Für jedes Säure-Basen-Paar gibt es einen charakteristischen so genannten pK-Wert. Bei diesem Wert liegen die Säure und Base in gleicher Konzentration vor. Dabei sollten dann zwei gleich große Resonanzen unterscheidbar sein. Der Austausch der Wasserstoffionen zwischen Säure und Base erfolgt jedoch so schnell, daß die Trennung spektroskopisch nicht erkennbar ist. Die Resonanzfrequenz des anorganischen Phosphats ist somit vom Verhältnis der Säure zur Base abhängig. Im normalen Leberspektrum zeigt sich daher nur ein Resonanzsignal des anorganischen Phosphats [86, 88, 100].

Die modifizierte Henderson-Hasselbalch-Gleichung: $\text{pH} = \text{pK} - \log \frac{\delta_B - \delta}{\delta - \delta_S}$ ermöglicht die

Berechnung des pH-Wertes. Man bestimmt dabei die chemische Verschiebung δ des Pi-Peaks von einer Referenzsubstanz im Spektrum. Mit deren pK-Wert und den chemischen Verschiebungen der Base (HPO_4^{2-}) δ_B und Säure (H_2PO_4^-) δ_S zu ihr kann man dann den pH-Wert errechnen. Diese Gleichung ermöglicht eine genaue Bestimmung zwischen pH 6 und pH 8, also im physiologischen Bereich bei in-vivo Messungen [54, 71]. Im Tierversuch wurde gezeigt, daß der

spektroskopisch gemessene pH-Wert dem intrazellulären Wert entspricht, so lange der Anteil des Extrazellulärraums nicht 50 % überschreitet [86].

Die chemische Verschiebung der Referenzsubstanz selbst sollte möglichst gering von der Wasserstoffionenkonzentration beeinflusst werden. Bewährt hat sich das Phosphokreatin, da es einen sehr schmalen und ungespaltenen Peak zeigt [74]. In der Leber wird meist jedoch die Resonanz des α -NTP wegen des fehlenden PCr verwendet [38, 42, 52, 55, 59, 80, 86, 98], welches im physiologischen Bereich des pH-Wertes nur einer sehr geringen chemischen Verschiebung unterliegt.

2.1.4.1.4 Nukleosidtriphosphate

Hinter den drei NTP-Peaks verbergen sich hauptsächlich Phosphatgruppen der Nukleosidtriphosphate. Zum Signal des γ -NTP trägt zum überwiegenden Teil die γ -Phosphatgruppe des ATP bei. In geringerem Ausmaß verbergen sich in diesem Peak die Signale des Guanosintriphosphats, Uraciltriphosphats und des ADP. Auch hinter dem Signal des α -NTP verbergen sich im wesentlichen die α -Phosphatgruppen der Nukleosidtriphosphate. Zusätzlich liegen in diesem Bereich die Resonanzen der Nukleosiddiphosphate sowie der Dinukleotidphosphate (NADP, NADPH) [22, 53, 55, 56, 62, 71], die ca. 20 % des Signals ausmachen [38, 54, 55, 56]. Das β -NTP-Signal wird zum überwiegenden Teil durch die β -Phosphatgruppe des ATP bedingt [25, 71, 98], mit einem Anteil von etwa 10 % durch Guanosintriphosphat und Uraciltriphosphat [53].

2.2 Untersuchungsmethodik

Vor den eigentlichen spektroskopischen Messungen wurden MR-Schnittbilder angefertigt, um die korrekte, reproduzierbare Positionierung der Spule zu dokumentieren. Befand sich die zu untersuchende Läsion nicht im Zentrum der Spule, mußte der Patient so lange seine Lage verändern, bis dies erreicht wurde.

Die verhältnismäßig geringe Signalintensität des Phosphorsignals stellt sehr hohe Ansprüche an die Homogenität des Magnetfeldes. Deshalb wurde vor den eigentlichen Messungen das Grundmagnetfeld optimiert. Dazu orientiert man sich an der Breite des Wassersignals eines

^1H -Spektrums, was als Shimmen bezeichnet wird. Innerhalb des Magneten sind in allen Raumebenen Spulen angeordnet, in denen ein konstanter Stromfluß für eine Änderung des Hauptmagnetfeldes sorgt. Das gemessene Signal aus der Untersuchungsregion sollte dabei den geringstmöglichen Signalabfall zeigen, also eine möglichst lange $T2^*$ -Zeit aufweisen. Eine Filterung (Multiplikation mit einer Gaußfunktion) verbesserte zusätzlich das Signalrauschverhältnis. Weiterhin erfolgte eine Korrektur der Grundlinie des Spektrums zur Kompensation der vorhandenen Phasenverschiebung. Abschließend wurden die Flächen unter den einzelnen Signalpeaks bestimmt. Die Auswertung erfolgte mittels eines üblichen Computers und einer Datenbank, in der die Verhältnisse gebildet und dargestellt wurden.

2.2.1 Magnetresonanztomograf

Alle Magnetresonanzmessungen wurden an einem Ganzkörpertomografen (SIEMENS Magnetom SP63) bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Zur Messung diente eine Helmholtzspule, bei der sich die beiden Spulen (Durchmesser = 17 cm) in paralleler Anordnung zum Untersuchungstisch befinden.

2.2.2 Untersuchungsspule

Die wesentlich geringere Konzentration der Phosphoratome als die der Wasserstoffatome erfordert eine möglichst geringe Entfernung der Empfangsspule vom Untersuchungsobjekt. Oberflächenspulen verbessern das Signalrauschverhältnis erheblich [100]. Dadurch kann die Auflösung verbessert oder bei gleicher Qualität die Meßzeit verringert werden [16]. Einfache Oberflächenspulen haben allerdings nur ein sehr eingeschränktes Meßvolumen [64, 50, 70, 90]. Die Eindringtiefe entspricht dabei etwa dem Radius der Spule [11, 29, 36, 38, 79, 85]. Durch die parallele Anordnung einer zweiten Spule (Helmholtzspule) vergrößert sich das Meßvolumen und ermöglicht die Untersuchung auch oberflächenferner Strukturen [70]. Im Rahmen der Studie wurde eine Helmholtzspule mit variablem Abstand der Spulen und einem Durchmesser von jeweils 17 cm verwendet. Eine Spule befand sich in die Liegefläche eingelassen unter dem Rücken des Patienten. Die zweite Spule wurde parallel zu dieser auf dem Oberbauch fixiert. Diese Spule wurde, dabei in einem Abstand von bis zu 27 cm je nach Durchmesser des Patientenbauches, fixiert. Die Spule ermöglichte die Messung von ^1H - und

^{31}P -Signalen. Dies gestattete die Gewinnung von MRT-Bildern und ^{31}P -Spektren ohne Umlagern des Patienten und damit eine genaue anatomische Positionierung.

2.2.3 Klinisches Untersuchungsprotokoll

2.2.3.1 Patientenlagerung

In Rückenlage des Patienten wurde die Spule derart platziert, daß sich die zu untersuchende Region etwa in der Mitte der Spule befand. Weiterhin erfolgte mittels mehrerer Sandsäcke und Kissen die bequeme und entspannte Lagerung des Patienten.

2.2.3.2 Bildgebung

Nach Abschluß aller Geräteeinstellungen und Einstellung der Spule auf die ^1H -Resonanzfrequenz erfolgte die orientierende Bildgebung. Mittels einer FLASH 2D Sequenz wurden Schichten in allen drei Raumrichtungen gewonnen. Nach Ausmessung des Abstandes der zu untersuchenden Leberregion zum Mittelpunkt der Spule wurde die Positionierung des Patienten verändert. Der Patient mußte sich dabei hauptsächlich in Körperlängsrichtung bewegen. Lageveränderungen in seitlicher Richtung waren im Rahmen der Spulenkonstruktion nur in geringem Umfang möglich.

Umpositionierung und Bildgebung wurden so oft wiederholt, bis die optimale Position erreicht wurde. Bei den nachfolgenden Verlaufsuntersuchungen konnte sich dann anhand dieser gewonnenen Bilder orientiert werden, was eine exakte Reproduzierbarkeit der Untersuchungsregion ermöglichte. Für jede Untersuchung wurden die Positionierungsbilder archiviert.

Nach Erreichen der richtigen Position wurde die Spule erneut auf die Wasserstofffrequenz abgestimmt. Anschließend wurden zwei Sequenzen in transversaler Schnittführung zur bildlichen Dokumentation der spektroskopisch zu untersuchenden Schicht gemessen. Zuerst wurde eine T1-gewichtete Spinechosequenz (TR = 465 ms, TE = 15 ms, 4 Akquisitionen, Matrix: 128 x 256) mit etwa 4,5 Minuten Meßdauer benutzt und danach eine FLASH 2D Sequenz (TR = 154 ms, TE = 6 ms, flip angle = 70° , 1 Akquisition, Matrix: 96 x 256) in Atemanhaltetechnik für etwa 16 Sekunden durchgeführt.

2.2.3.3 Magnetfeldhomogenisierung

Anhand des Protonensignals wurde das Grundmagnetfeld homogenisiert. Durch Veränderung des Stromflusses der Ausgleichsspulen in allen Raumebenen wurde es geringfügig verändert. Dabei wurde versucht, ein möglichst großes Wassersignal zu erhalten. Weiterhin sollte dieses möglichst schmal sein. Nach der Homogenisierung betrug die Breite des Signals auf halber Signalthöhe 20 - 60 Hz.

2.2.3.4 Spektroskopie

Nach Umschalten auf die ^{31}P -Spule erfolgte zunächst die halbautomatische Abstimmung des Gerätes auf die neue Resonanzfrequenz. Danach wurde die Spule noch manuell feinabgestimmt. Zu Beginn wurde ein einfaches, aufsummiertes ^{31}P -Spektrum ($\text{TR} = 1000 \text{ ms}$, $\text{TE} = 2 \text{ ms}$, 15 Akquisitionen) zum Test der Transmitterspannung gewonnen. Diese wurde dann so lange variiert, bis die maximale Signalamplitude gefunden war. Sie lag je nach Patientenvolumen meist um die 100 Volt.

Abschließend wurde diese Spannung bei der eigentlichen CSI-Sequenz verwendet. In einer transversalen Schicht von etwa 4 cm Dicke wurden durch zwei orthogonale Phasenkodiergradienten in 64 (8×8) Schritten die spektroskopischen Rohdaten gewonnen. Die Repetitionszeit betrug 1000 ms bei einer Echozeit von 2 ms. Durch die Zusammenfassung von 32 Einzelmessungen erstreckte sich die Sequenz über insgesamt 34,5 Minuten. Bei einer Schichtausdehnung von 240 mm ergab sich eine effektive Voxelgröße von $3 \times 3 \times 4 \text{ cm}$ und ein Voxelvolumen von 36 cm^3 .

2.3 Spektroskopische Auswertung

2.3.1 Nachbearbeitung

Die Nachbearbeitung der spektroskopischen Meßdaten gliederte sich in zwei Teilschritte. Im ersten Schritt erfolgte die Umwandlung der ursprünglichen Meßdaten mittels der Fourier-Transformation. Danach wurden die Spektren aus den interessierenden Regionen ausgewählt, nachverarbeitet und ausgewertet.

2.3.1.1 Fourier-Transformation

Mittels des Programmes "CSIFT" (gerätespezifische Software der Firma SIEMENS) wurden die spektroskopischen Rohdaten mit einem transversalen Bild der Untersuchungsregion verbunden. Über dieses Bild wurde das Gitter von 8 x 8 Voxeln gelegt. Es wurde dabei derart verschoben, daß das Zielvolumen von einem Voxel möglichst zentral ausgefüllt wurde. Bei den Verlaufuntersuchungen des jeweiligen Patienten wurde das Gitter dann so positioniert, daß eine gleiche Voxeldeckung wie bei den vorherigen Untersuchungen erreicht wurde. Die Verschiebung des Gitters ermöglichte Korrekturen bei nicht ganz optimaler Patientenlagerung (Abbildung 4). An die Positionierung des Gitters schlossen sich die Fourier-Transformation und Speicherung des spektroskopischen Datensatzes in einer neuen Datei an. Mit dieser Datei erfolgte später durch das Programm "CSI" die Auswahl und Nachverarbeitung der einzelnen Spektren.

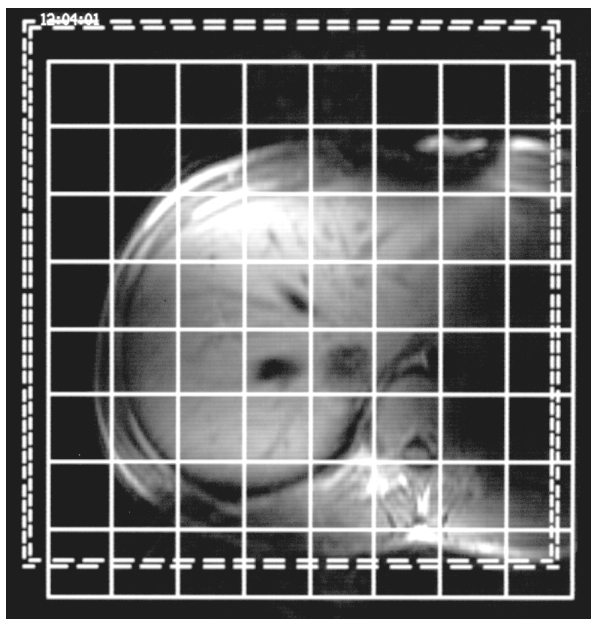


Abbildung 4: transversales MR-Schnittbild im Bereich der Leber eines Probanden (männlich, 18 Jahre) mit -während der Nachverarbeitung verschobenem- Voxelgitter

2.3.1.2 Auswertung der Voxel

Zu Beginn wurde der Frequenzbereich auf den Teil von -20 bis 10 ppm eingeeengt. Anschließend erfolgte eine Filterung mit einer Gaußfunktion bei einer Zeitkonstanten von 50 ms zur Verbesserung des Signalrauschverhältnisses. Danach wurde ein Voxel aus dem Bereich der Rückenmuskulatur ausgewählt. In diesem wurde das Phosphokreatin als Referenzsubstanz

markiert und mit dem Wert 0 ppm gleichgesetzt. Dies führte zu einer konstanten Verschiebung der Frequenzachse in allen Spektren, so daß die einzelnen Peaks an den gleichen Positionen erschienen. Nach Auswahl eines Voxels im Bereich des Zielvolumens erfolgte die Phasenkorrektur, die aufgrund der großen Unterschiede zwischen den einzelnen Voxeln für jedes einzeln eingestellt werden mußte. Dabei wurde zunächst jeweils ein linearer Phasenkorrekturwinkel von $-442,1^\circ$ sowie ein Frequenzintervall von 31,1 ppm gewählt. Mit Hilfe der Konsolenpotentiometer wurden die konstante als auch die lineare Phase individuell verändert, um ein optimales Phosphorspektrum zu erhalten. Dieses Spektrum wurde abschließend sowohl als Bilddatei als auch als einzelnes Spektrum abgespeichert. Je nach Umfang des Zielvolumens erfolgten die Phasenkorrektur und Spektrenspeicherung für mehrere umliegende Voxel.

2.3.2 quantitative Analyse

Mittels der gerätespezifischen Spektroskopiesoftware wurde die Ermittlung der Flächen unter den einzelnen Peaks durchgeführt. Das Programm bediente sich dabei der "least-square-fit-Methode" zur Bestimmung der Flächen. Die Werte für die Phosphomonoester, -diester, das anorganische Phosphat und die drei Nukleosidtriphosphate wurden in einer Datenbank erfaßt. Aus den einzelnen absoluten Flächen wurden dann verschiedene Quotienten gebildet, die den weiteren Analysen unterzogen wurden.

2.4 Untersuchungskollektive

2.4.1 Probanden

Zu Beginn der Studie wurden insgesamt 8 Probanden untersucht. Diese Untersuchungen dienten der Einführung des Untersuchungsverfahrens und der Vorbereitung der Patientenstudie. Mit ihrer Hilfe wurden die Meßsequenzen als auch die Auswertungsverfahren optimiert. Es wurden insgesamt 7 Männer und 1 Frau untersucht. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 64 Jahren (Mittelwert = 32,3 Jahre, Median = 23 Jahre). Anamnestisch waren keinerlei Leber- oder Stoffwechselerkrankungen bekannt. Die Probanden hielten keine spezielle Diät ein und hatten zumeist über Nacht, mindestens jedoch seit 6 Stunden keine Nahrung zu sich genommen.

2.4.2 Patienten

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 39 Patienten zwischen Oktober 1995 und August 1997 untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 36 und 82 Jahren (Mittelwert = $61,6 \pm 11,6$ Jahre, Median = 64 Jahre). In die Studie wurden insgesamt 28 Männer und 11 Frauen mit malignen Lebertumoren aufgenommen. Für die Männer betrug der Altersmittelwert $61,9 \pm 10,5$ Jahre bei einem Median von 63,5 Jahren. Die Patientinnen waren durchschnittlich $61,1 \pm 14,7$ Jahre alt bei einem Median von 66 Jahren.

An einem hepatozellulären Karzinom waren 30 Patienten erkrankt. Neun Patienten wurden wegen Lebermetastasen behandelt.

2.4.2.1 Einschlusskriterien

Bei jedem Patienten dieser Studie wurde im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz die Indikation zur transarteriellen Chemoembolisation gestellt. Es mußten dabei eine lokale Inoperabilität oder allgemeine operative Kontraindikationen vorliegen. Auch die therapeutische Möglichkeit einer orthotopen Lebertransplantation wurde individuell diskutiert. Der klinische Zustand der Patienten mußte ausreichend gut sein, um die anderthalbstündige MR-Untersuchung zu tolerieren. Der Durchmesser mindestens einer Leberläsion durfte nicht weniger als 4 cm betragen, um mindestens ein spektroskopisches Voxel voll auszufüllen. Bei kleineren Leberläsionen war es zusätzlich erforderlich, daß sich diese im nativen MRT darstellen ließen. Der sagittale Durchmesser des Brustkorbes beziehungsweise des Oberbauches mußte weniger als 27 cm betragen, damit die Patienten problemlos innerhalb der Helmholtzspule positioniert werden konnten.

2.4.2.2 Ausschlußkriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit klinischem oder bildgebendem Nachweis von extra-hepatischen Tumormanifestationen wie z. B. Metastasen im Bereich der Lunge, der Knochen oder des Peritoneums. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die eine partielle oder komplette Pfortaderthrombose unter Beteiligung des Hauptstammes zeigten. Bei bereits starker

Beeinträchtigung der Leberfunktion wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Es mußte deshalb noch eine ausreichende Syntheseleistung der Leber (Gerinnungsfaktoren, Pseudocholinesterase) vorliegen ohne Ikterus und hepatorenales Syndrom.

Floride Infektionen, Myelodepression und Kontraindikationen für eine arterielle Punktion stellten weitere Ausschlußkriterien dar.

Alle Patienten mußten die üblichen Kriterien zur Durchführung einer magnetresonanztomografischen Untersuchung erfüllen. Insbesondere bei Vorhandensein von Metallen, wie z. B. Prothesen, Herzschrittmachern oder Granatsplittern, wurden die Patienten ausgeschlossen. Leberspezifische superparamagnetische Kontrastmittel verschlechtern die lokale Magnetfeldhomogenität. Dies führte zum Ausschluß von Patienten, die vorher mit solchen eisenhaltigen Kontrastmitteln (z. B.: AMI227, Endorem[®], Resovist[®]) untersucht wurden.

2.4.2.3 Voruntersuchungen

In Rahmen ihrer Grunderkrankungen wurden die Patienten prätherapeutisch mit bildgebenden Verfahren untersucht. Die histologische Diagnosesicherung erfolgte durch perkutane Punktion oder während einer Laparoskopie.

Der hepatische Schwerpunkt der Klinik mit vielen Resektionen und Transplantationen bedingte ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit ausgeprägter palliativer Therapiestellung.

Die in der Studie vertretenen sekundären Lebertumoren waren ausschließlich gastrointestinalen Ursprungs. Die Metastasen entstammten dabei hauptsächlich Kolon- und Rektumkarzinomen.

2.5 Maligne Lebertumoren

2.5.1 Hepatozelluläres Karzinom

2.5.1.1 Ätiologie

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine der weltweit häufigsten Krebsarten überhaupt mit geschätzten 1 Million Neuerkrankungen pro Jahr weltweit [17, 65, 92]. Die regionale Verteilung ist dabei jedoch sehr unterschiedlich. Es tritt mit sehr großer Häufigkeit in Asien und Afrika auf

[28, 99]. Besonders betroffen sind Südostasien und Äquatorialafrika, wo der Anteil an allen Krebserkrankungen über 25 % beträgt. Es wurden Inzidenzen von mehr als 150 Erkrankungen bei Männern und fast 30 Erkrankungen bei Frauen pro 100000 Geschlechtsgenossen ermittelt. In Nordamerika sowie West- und Mitteleuropa beträgt die Inzidenz 1 - 5 pro 100000 Einwohner und Jahr. Bei der Geschlechtsverteilung wird das männliche Geschlecht bevorzugt. In Europa manifestiert sich das Karzinom meist nach dem 50. Lebensjahr.

2.5.1.2 Risikofaktoren

Bei der Entstehung des HCC gilt die Leberzirrhose als wesentlichster Risikofaktor [91, 102]. Beim zirrhotischen Umbau ist weniger die Entstehungsursache der Zirrhose bedeutend, als die Tatsache des Umbaus an sich. Infektionen mit dem Hepatitis-B- und C-Virus führen mit großer Regelmäßigkeit zur karzinomatösen Entartung. Dabei ist besonders der chronisch-aggressive Verlauf als karzinogen einzustufen. Bei Vorliegen einer chronischen Hepatitis-B-Infektion erhöht eine Leberzirrhose das Risiko der Entwicklung eines HCC um den Faktor 5 [28]. Das HCC wird zunehmend häufiger in der westlichen Hemisphäre diagnostiziert, wobei bei einer durch HCV induzierten Leberzirrhose mit einer malignen Transformation in 2 – 8 % der Patienten gerechnet wird [6].

Als weitere Verursacher einer Zirrhose sind verschiedene Mykotoxine, wie zum Beispiel das Aflatoxin zu nennen. Regelmäßiger Alkoholkonsum führt über das Stadium der Leberverfettung auch zu einer Zirrhose, die besonders in Nordamerika und Europa als wichtigste Ursache der Leberzirrhose gilt. In Südostasien entsteht das HCC vorrangig auf dem Boden einer hepatischen Zirrhose, die wegen der hohen Durchseuchungsrate mit HBV und HCV wesentlich häufiger vorkommt [91]. Möglicherweise wirkt der Genuß von Alkohol zusätzlich kokenzerogen.

Sehr selten induzieren andere Kanzerogene wie Vinylchlorid oder Arsen die Entstehung von primären Lebertumoren.

2.5.1.3 Einteilung

Das HCC ist ein maligner epithelialer Tumor, der nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt wird. Makroskopisch kann die Einteilung in grobknotig, multizentrisch und diffus erfolgen.

Ähnlich wird das HCC im Rahmen der radiologischen Bildgebung als solitär, multifokal und diffus diagnostiziert. Die histologische Einteilung erfolgt im Rahmen der WHO-Klassifikation in trabekulär, fibrolaminär, zirrhös, pseudoglandulär und polymorphzellig.

Die Einteilung in der TNM-Klassifikation orientiert sich an der Größe und Ausdehnung des Tumors innerhalb der Leber, den regionalen Lymphknoten und der Metastasierung. Die klinische Einteilung in insgesamt 5 Stadien wird aus der TNM-Klassifikation abgeleitet. Sehr häufig wird die Stadieneinteilung nach Okada genutzt, da diese auch klinische Parameter in die Bewertung einbezieht [91]. Dabei werden neben der Tumorgroße, ein erhöhtes Bilirubin, verringertes Albumin und ein möglicher Aszites als Kriterien verwendet. Diese sind wesentliche prognostische Faktoren, die indirekt die Leberfunktion beschreiben, da mehr als die Hälfte aller Patienten an einem Leberversagen und nicht am Tumor selbst verstirbt [21, 35].

2.5.1.4 Symptome

Das HCC zeigt keine charakteristischen Symptome, die eine frühzeitige Diagnose ermöglichen. Die klinischen Beschwerden treten oft erst in höheren Stadien auf und sind unspezifisch:

- abdominaler Schmerz
- abdominales Spannungsgefühl
- Gewichtsverlust
- Schwäche
- Erbrechen
- Ikterus
- Fieber
- abdominale Blutungen.

Wegen der untypischen klinischen Symptome wird das HCC meist erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Dies bedingt die allgemein sehr schlechte Prognose. Dabei liegt dann die mittlere Überlebenszeit bei weniger als 8 Monaten [32, 49, 73, 99, 101, 103, 104]. Für Tumoren mit einem Befall von weniger als 25 % der Leber kann man von einem mittleren Überleben von 29 Monaten ausgehen [28].

2.5.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des HCC stützt sich wesentlich auf biochemische Parameter wie das α -Fetoprotein (AFP) und die bildgebende Diagnostik. Die histologische Sicherung kann im Rahmen einer Operation oder mittels perkutaner Punktion erfolgen.

Das AFP ist ein Glykoprotein, welches während der embryonalen Entwicklung in der Leber und im Dottersack gebildet wird. Beim Erwachsenen ist es nur in geringen Konzentrationen nachweisbar. Über 90 % der Patienten zeigen ein erhöhtes AFP (>10 ng/l im Serum). Eine Erhöhung ist jedoch nicht für das HCC spezifisch, da es auch durch Hodentumoren oder embryonale Tumoren gebildet werden kann. Der Parameter korreliert nicht mit der Tumorgroße, Malignität oder dem Stadium. Er ist jedoch vor allem nach kurativer Therapie sehr gut zur Verlaufskontrolle bei prätherapeutischer Erhöhung geeignet. Nicht alle Patienten mit HCC zeigen ein erhöhtes AFP, und nach Chemoembolisation läßt sich am AFP-Wert nicht der Therapieerfolg ablesen [94]. Lladó et al. identifizierten in ihrer Studie das AFP als einen wesentlichen prognostischen Faktor, wenn die Konzentration prätherapeutisch über 400 U/l lag [49].

Die bildgebende Diagnostik dient primär zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und weiterhin der Metastasensuche. Sie ist wesentliche Voraussetzung der Therapieentscheidung besonders bei kurativer Zielsetzung.

Die Sonografie ist eine schnell und unkompliziert durchführbare Methode, die am häufigsten eingesetzt wird und meist einen Anfangsverdacht liefert [83]. Sie ist im Verhältnis sehr preiswert und kann unter den entsprechenden Bedingungen auch gleich zur Biopsie genutzt werden.

Bei entsprechendem Verdacht wird dann meistens eine Computertomografie (CT) angeschlossen. Die Gabe von Kontrastmitteln ermöglicht Aufnahmen während der arteriellen, portalen und venösen Kontrastierungsphase. Neben einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität dient sie wesentlich der Metastasensuche. Sie ist dabei schneller und kostengünstiger als die Magnetresonanztomografie, erfordert aber eine Strahlenexposition.

Die MRT liefert ähnliche Aussagen wie die CT, jedoch ohne Strahlenexposition. In den letzten Jahren konnten durch den Einsatz von speziellen Kontrastmitteln die Spezifität und Sensitivität verbessert werden. Die eisenhaltigen Kontrastmittel werden spezifisch in den von Kupfferschen Sternzellen des retikuloendothelialen Systems der Leber angereichert. Dadurch kontrastieren sich Regionen der Leber mit gestörtem Aufbau wie zum Beispiel Metastasen oder Lebertumoren. Eine Angiografie kann zur Dokumentation der Gefäßversorgung dienen. Sie wird meist im Rahmen der transarteriellen Chemoembolisation durchgeführt.

2.5.1.6 Therapie

2.5.1.6.1 Resektion, Transplantation

Bei den Therapiemöglichkeiten stehen an erster Stelle die chirurgischen Therapien. Eine Leberteileresektion oder eine orthotope Lebertransplantation können mit kurativer Zielsetzung nur in frühen Stadien durchgeführt werden. Sie erfordern eine geringe Tumorausdehnung ohne Metastasierung und Lymphknotenbefall. Eine schlechte Leberfunktion insbesondere im Rahmen der Zirrhose erschweren die chirurgische Therapie [21, 72]. Nur diese beiden Verfahren gestatten 5-Jahres-Überlebensraten in nennenswerter Größe. Für die Resektion beträgt sie zwischen 7 und 81 % und für die Transplantation 20 – 74 % [1, 72, 73, 104]. Bei kleinen und wenigen Tumorknoten sind die Überlebensraten nach Transplantation mit 83 % nach 3 Jahren denen ähnlich, die bei Patienten ohne Tumor erreicht werden.

Für die Resektion wird von einer nicht unerheblichen Letalität (2,3 - 18,7 %) ausgegangen bei einer Komplikationsrate von über 50 % [6, 72, 101].

Bei beiden Therapien muß in einem hohen Prozentsatz (10 – 80 %) mit Rezidiven oder Metastasen gerechnet werden [28, 32, 35, 65, 92]. Als Hauptursachen werden das Vorliegen von mikroskopischen Metastasen, die zum Diagnosezeitpunkt nicht erkennbar sind und ein beschleunigtes Wachstum dieser Zellen durch die Zunahme lokaler Wachstumsfaktoren nach der Resektion angesehen [45].

Auch bei einem Rezidiv nach Operation ist eine weitere Operation anzustreben, da sie bei gegebener Operabilität bessere Ergebnisse ermöglicht als die TACE [40, 41].

Für eine chirurgische Therapie geeignet sind meist weniger als ein Drittel der Patienten (5 – 35 %), so daß vielfach nur eine palliative Zielsetzung möglich ist [1, 15, 18, 21, 31, 32, 43, 49, 77, 92, 94, 95, 99, 101, 104].

2.5.1.6.2 Chemotherapie

Generell sind primäre Lebertumoren wenig sensibel gegenüber Chemotherapeutika wie zum Beispiel 5-Fluorouracil [73, 91, 99]. Wegen der hohen Entgiftungskapazität normalen

Lebergewebes zeigen die daraus hervorgehenden Tumoren ein sehr schlechtes Ansprechen auf zytostatische Medikamente.

Mit systemischer Therapie lassen sich Remissionsraten meist von weniger als 20 % erreichen, wobei nur marginale Verbesserungen des Überlebens gelingen [32].

Wegen der geringen erreichbaren Konzentrationen in der Leber und den erheblichen systemischen Nebenwirkungen wurde die intraarterielle Chemotherapie entwickelt. Dabei wird ein Kathetersystem in den Leberarterien plaziert, über welches dann die Zytostatikagabe erfolgt. Damit lassen sich wesentlich höhere und längere Konzentrationen am Wirkort erzielen bei relativ verringerten systemischen Nebenwirkungen [30, 32]. Die erreichten Überlebenszeiten sind jedoch oft nur unwesentlich länger als beim unbehandelten Tumor. Durch die systemische als auch portalvenöse Therapie wird ein mittleres Überleben von etwa 2,3 - 6 Monaten erreicht [30, 32].

Erhebliche Nebenwirkungen bei 33 – 60 % der Patienten und eine hohe Letalität (ca. 2 %) lassen diese Methode als nicht optimal erscheinen [28, 30].

2.5.1.6.3 Radiatio

Die alleinige Bestrahlung der Leber induziert aufgrund der hohen Strahlensensibilität der Leber eine Hepatitis. Die geringe Toleranz von nur 30 - 35 Gy Strahlendosis für die gesamte Leber gestattet keine ausreichende Zerstörung der Lebertumoren. Da derart keine wesentliche Lebensverlängerung erreicht wird, kommt sie alleine nur hochpalliativ zur Linderung des Leberkapselschmerzes bei ausgedehntem Tumorbefall zum Einsatz. In Studien wird und wurde sie mit vielen anderen Therapieoptionen kombiniert. Die Ergebnisse lassen einige Ansätze sehr vielversprechend erscheinen [43].

2.5.1.6.4 Immuntherapie

Verschiedene Ansätze unter anderem mit radioaktiv markierten Antikörpern oder lymphokin-aktivierten Killerzellen konnten keine wesentlichen Erfolge nachweisen. Derzeit ist ihr Einsatz, nur in Kombination mit den anderen Verfahren als sinnvoll zu bewerten.

2.5.1.6.5 Dearterialisation

Aufgrund des hohen Sauerstoff- und Nährstoffbedarfs des Tumors bei fast ausschließlicher Versorgung über die Leberarterien, kann eine Unterbindung der arteriellen Tumorgefäße zu Tumornekrosen führen. Die Remissionsraten sind sehr unbefriedigend, da es bereits nach wenigen Stunden zu einer Kollateralenbildung kommt [32, 101]. Die neuen Gefäße können dabei sowohl intrahepatischen als auch extrahepatischen Ursprungs (abdominale Arterien, Zwerchfell- oder Interkostalarterien) sein [15, 21].

2.5.1.6.6 Perkutane Alkoholinjektion

Bei der perkutanen Alkoholinjektion wird hochprozentiger Alkohol in die Leberläsionen appliziert. Im Abstand von bis zu 5 cm um den Injektionsort kommt es zu einer Denaturierung der Eiweiße und damit zur Koagulationsnekrose des Gewebes. Tumorkonsistenz, intratumorale Bindegewebssepten, Tumorkapsel, Gefäßversorgung und die histologische Tumordifferenzierung schränken die Anwendungsmöglichkeiten ein, da sie zu einer inhomogenen Verteilung des Alkohols führen.

Mit ihr lassen sich bei kleinen Tumoren Überlebensraten vergleichbar denen der Resektion erzielen [44, 66, 72]. Koda et al. zeigten bei Tumoren kleiner als 2 cm im Durchmesser für die Kombination mit der transarteriellen Chemoembolisation ein signifikant längeres Überleben und eine bessere lokale Tumorkontrolle als bei alleiniger Alkoholinjektion. Dabei war die Komplikationsrate zwischen beiden Therapieansätzen statistisch nicht verschieden [44, 66].

2.5.1.6.7 Thermoablative Verfahren

Die lokale Applikation von großen Wärme- oder Kältemengen ist ein weiterer Ansatz zur lokoregionären Therapie im Bereich der Leber.

2.5.1.6.7.1 Laserinduzierte Thermotherapie

Perkutan werden 1 - 5 Laserapplikatoren im Bereich der Tumorläsion platziert. An der Spitze der Glasfaser tritt das Laserlicht kugelförmig aus und führt zu einer Erwärmung des umliegenden

Gewebes auf bis zu 110 °C. Mittels permanenter Kühlung der Applikatoren läßt sich die Größe der Nekrosezone auf einen Durchmesser von etwa 5 cm steigern. Temperatursensitive Gradientenechosequenzen ermöglichen es, den Therapieverlauf im MRT direkt zu verfolgen. Als vorteilhaft zu bewerten sind die geringe Komplikationsrate, die ambulante Durchführbarkeit und die beliebige Wiederholbarkeit.

In 97,5 % der Fälle läßt sich beim oligonodulären HCC eine lokale Tumorkontrolle und ein mittleres Überleben von 4,4 Jahren erzielen [28]. Pacella et al. zeigten für die Kombination aus anfänglicher LITT und anschließender TACE eine sehr gute lokale Tumorkontrolle mit einem lokalen Wiederauftreten des behandelten Tumors in nur 7 % der Fälle. Die Komplikationsrate unterschied sich nicht von den bei diesen Therapien üblichen Werten [66].

2.5.1.6.7.2 Hochfrequenzablation

Grundprinzip der Radiofrequenzablation ist die biophysikalische Wirkung hochfrequenter Wechselstromfelder (460 - 480 kHz) auf biologische Gewebe. Die induzierte Ionenbewegung führt durch Reibung zu einer Erwärmung des Gewebes auf bis zu 100 °C. Je nach Design der Elektrode wird eine Koagulationsnekrose von maximal 5 cm Durchmesser erreicht. Nach 12 - 18 Stunden kann das vollständige Ablationsergebnis mittels CT oder MRT dokumentiert werden. Bei Tumoren unter 5 cm Durchmesser im Bereich der Leber kann eine lokale Tumorkontrollrate von 97,3 % erreicht werden [37].

2.5.1.6.7.3 Kryotherapie

Die Abkühlung biologischen Gewebes bewirkt im Intra- und Extrazellulärraum eine Kristallisation des ungebundenen Wassers. Im Rahmen der klinischen Kryotherapie kommt es vorrangig zu einer Eisbildung im interstitiellen Raum mit einer folgenden Zelldehydratation. Technisch gibt es zwei grundlegende Verfahren, die sich im Transport der Kälte zur Applikationsnadel unterscheiden. Bei den stickstoffbetriebenen Verfahren ist eine thermische Isolierung des Sondenschaftes erforderlich. Bei den Gasexpansionssonden erfolgt die Temperaturabsenkung erst im Bereich der Nadelspitze.

Die perkutane Kryotherapie wird derzeit nur an wenigen Zentren angewendet, so daß bisher nur wenige Daten vorliegen. Mit ihr ist eine lokale Tumorkontrolle erreichbar bei geringer Nebenwirkungsrate [34].

2.5.1.6.8 Transarterielle Chemoembolisation

2.5.1.6.8.1 Einleitung

Anfang der 80er Jahre wurde die interventionelle Embolisation entwickelt, zunächst mit Metallspiralen und später mit Gelfoampartikeln. Weitere Fortschritte waren die Kombination von Zytostatika und Gefäßverschluß sowie die Verwendung des öligen Kontrastmittels Lipiodol [21, 40, 41].

Durch die transarterielle Chemoembolisation der Leber ist eine Nekrose von Lebertumoren induzierbar, da die Tumoren nahezu ausschließlich über Äste der A. hepatica versorgt werden [15, 21, 32, 60, 91, 102, 104, 105]. Intrahepatisch sind die Leberarterien Endarterien, die nur im Kapselbereich Anastomosen zu anderen arteriellen Stromgebieten besitzen. Das normale Lebergewebe wird dabei aufgrund seiner zusätzlichen Versorgung über die Vena portae geschont. Gegenüber der systemischen Zytostatikagabe ist die Konzentration im Tumor um ein Mehrfaches höher bei gleichzeitig geringerer systemischer Plasmakonzentration und längerer Verweildauer [30, 31, 33, 40, 61, 77, 91, 95, 104, 105]. Zusätzlich bewirkt die Blutflußverlangsamung beziehungsweise -unterbrechung einen Mangel an Sauerstoff und Substraten. Insbesondere die Hypoxie erhöht die Permeabilität der Gefäße für die Zytostatika [31]. Außerdem verringert sich die energieabhängige aktive Elimination der Zytostatika aus den Tumorzellen.

Am Rand des Tumors kommt es in geringem Umfang zu einer Mitversorgung aus dem portalvenösen Stromgebiet. Deshalb können auch bei sehr guter Einlagerung in peripheren Tumoranteilen Zellen überleben [20, 61]. Die wiederholte Anwendung der TACE soll vor allem in diesem Bereich entspeichertes Material ersetzen und führt zu einer signifikanten Zunahme der Tumornekrose [21, 32, 40]. Dadurch werden höhere Nekroseraten und ein besseres Überleben erreicht [41, 94, 95, 104].

2.5.1.6.8.2 Kontraindikationen der TACE

Eine portale Hypertension oder eine Rechtsherzinsuffizienz stellen absolute Kontraindikationen für die TACE dar. Dabei erfolgt die Versorgung des normalen Leberparenchyms nicht mehr hauptsächlich über die Vena portae, sondern über die Leberarterien. Gleiches gilt für eine Thrombose im Bereich des Pfortaderhauptstammes [6, 22, 30, 31, 61, 94, 95].

Als relative Kontraindikation wird ein schlechter Allgemeinzustand gewertet, da die TACE eine

nicht unerhebliche Belastung darstellt. Ebenso gilt dies für das hepatorenale Syndrom. Größere arterio-venöse Shunts können zu einem Abfluß des Embolisats in das venöse Stromgebiet führen. Bei massivem Tumorbefall der Leber besteht nach der Embolisation die Gefahr eines Leberversagens [21]. Fraglich erscheint die Anwendung bei bereits erfolgter Fernmetastasierung. Eine vorhandene Zirrhose verschlechtert in Abhängigkeit ihres Ausmaßes die Erfolgchancen ebenso wie die Größe eines prätherapeutischen Aszites [21, 41]. Kompressionen beziehungsweise Verschlüsse der Gallenwege müssen vor einer TACE therapiert werden [21].

2.5.1.6.8.3 klinisches Therapieprotokoll

2.5.1.6.8.3.1 praktischer Ablauf der TACE

Nach Desinfektion und Lokalanästhesie vorrangig im Bereich der rechten Leiste wurde die Arteria femoralis in Seldinger-Technik punktiert. Zunächst erfolgte eine Übersichtsangiografie der Bauchaorta, um die Gefäßversorgung der abdominalen Organe darzustellen. Dies diente vor allem der Erkennung einer atypischen arteriellen Leberversorgung [21]. Regulär folgte dann die selektive Sondierung der A. mesenterica superior bei gleichzeitiger indirekter Portografie mit Darstellung insbesondere des Hauptstammes der Pfortader [77]. Ausgeschlossen wurde dabei ein Verschuß oder eine Thrombose dieses Gefäßes, was eine Chemoembolisation verhindert hätte. In den Truncus coeliacus wurde ein Kobrakatheter plziert und je nach Tumorlokalisation und -größe möglichst weit selektiv in die tumorversorgenden Arterien vorgeschoben. Teilweise erfolgte zusätzlich die koaxiale Einlage eines dünneren Trackerkatheters.

Zur Embolisation wurde ein Gemisch von je 50 mg/m² KOF Cisplatin und Doxorubicin verwendet. Diesem wurden mehrere Milliliter Lipiodol hinzugefügt. Der abschließende Verschuß der Tumorgefäße erfolgte flußkontrolliert mit 2 - 10 mg Mikrosphären (Spherex[®]) bis zur Stase. Zuletzt wurde durch eine Übersichtsangiografie die Devaskularisation und Embolisateinlagerung im Tumorbereich kontrolliert und dokumentiert.

Zur Unterstützung einer ausreichenden Diurese und Verhinderung nephrotoxischer Effekte des Kontrastmittels und der Chemotherapeutika wurden während der Intervention mindestens 2 Liter Kochsalzlösung infundiert.

Nach Entfernung der Katheter und des Schleusensystems wurde für 24 Stunden ein Druckverband angelegt. Die Patienten wurden zunächst noch in der radiologischen Abteilung überwacht. Anschließend erfolgte die weitere engmaschige Überwachung stationär. Die Patienten konnten zumeist am zweiten postinterventionellen Tag nach Hause entlassen werden. Mittels

einer nativen CT-Untersuchung wurde die Einlagerung des Embolisats im Tumor und dem Leberparenchym dokumentiert.

2.5.1.6.8.3.2 Embolisat

Lipiodol ist die jodierte Form eines Fettsäureäthylesters des Mohnblumenöls. Es handelt sich um eine visköse ölige Flüssigkeit, die in wässriger Lösung kleine Tröpfchen (10 - 150 µm Durchmesser) bildet. Es reichert sich selektiv in Lebertumoren und -metastasen an, wobei dieser Effekt unter hypoxischen Bedingungen noch verstärkt wird [31, 77, 91, 101, 104]. Bei Kombination mit Zytostatika gelangen diese selektiver in die Tumorzellen und werden auch später ausgewaschen, da das ölige Lipiodol den Blutfluß verlangsamt [20, 32, 58, 67, 69]. Geringe Nebenwirkungen und die hohe Tumorspezifität machen die Substanz zu einem unverzichtbaren Bestandteil bei Chemoembolisationen [65]. Aufgrund des enthaltenen Jods läßt sich mittels CT schnell und einfach die Einlagerung und im Verlauf auch die Auswaschung dokumentieren. Eine hohe prozentuale intratumorale Retention und eine lange Verweildauer im weiteren Verlauf sind prognostisch günstige Zeichen, da Lipiodol besonders lange in nekrotischen Zonen verbleibt [17, 20, 21, 41, 58, 91, 95, 102, 104].

Cisplatin ist ein platinhaltiges, alkylierendes Zytostatikum. Es bindet kovalent an die Phosphatgruppen der Nukleotide der DNS und führt damit zu einer irreversiblen Quervernetzung zwischen und innerhalb der einzelnen Stränge. Es stört derart den DNS- und Proteinaufbau während der Synthese- und Teilungsphase des Zellzyklus und entfaltet auf diese Weise seine zytotoxische Wirkung.

Doxorubicin (Adriblastin[®]) gehört zu den Anthrazyklinen, einer Untergruppe der zytostatischen Antibiotika. Es handelt sich um eine so genannte interkalierende Substanz, die sich parallel an den DNS-Strang anlagert. Doxorubicin behindert die DNS-Replikation und -Transkription sowie die Mitose. Ein weiterer wesentlicher Wirkungsmechanismus beruht auf der Störung von Zellmembranen und der Bildung von freien Radikalen. Dabei wirkt es zellzyklusunspezifisch.

Die Stärkemikrosphären haben einen mittleren Durchmesser von 45 µm. Da sich das Okklusionsmaterial im Laufe der Zeit auflöst, wird eine Kollateralenbildung verhindert [105]. Dies tritt vorrangig bei Verwendung von nicht resorbierbaren Substanzen auf. Dabei ist dann

eine erneute Embolisation nicht mehr möglich. Es kann noch versucht werden, die Kollateralen zu embolisieren, was aber meist wegen ihres atypischen Abganges sehr aufwendig und schwierig ist.

2.5.1.6.8.4 Nebenwirkungen und Komplikationen der TACE

Posttherapeutisch kann es im Laufe von Stunden bis Tagen bei 15 – 87 % der Patienten zur Ausbildung eines Postembolisationsyndroms kommen [1, 15, 18, 32, 33, 40, 60, 61, 66, 67, 94, 105]. Dieses ist geprägt von Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit und Temperaturanstieg. Gelegentlich können pleurale Reizergüsse beobachtet werden. Das Syndrom ist auf den Zellzerfall im Embolisationsgebiet zurückzuführen [31, 91]. Die Dauer des Fiebers korreliert unter anderem mit der initialen Tumorgröße, der Zytostatikadosis und dem Einsatz von Gelfoam-Partikeln [18].

Die prophylaktische Gabe von Antibiotika ist nicht indiziert, da es nur in einem sehr geringen Prozentsatz (ca. 1 %) zu bakterieller Superinfektion kommt [1, 21, 91]. Die symptomatische Therapie beruht auf einer ausreichenden Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr bei adäquater antiemetischer und analgetischer Therapie. Bewährt hat sich auch die präinterventionelle Gabe von Kortikosteroiden und Antiemetika. Das Beschwerdebild bessert sich im Laufe von Tagen deutlich, verlängert je nach Ausmaß jedoch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes [18].

Parallel zu den klinischen Symptomen kommt es zu deutlichen Veränderungen der Laborparameter. Als Zeichen der Leberschädigung zeigt sich ein rascher Anstieg der Leberenzyme. Ein erhöhtes Bilirubin und eine verringerte Aktivität der Pseudocholinesterase spiegeln die beeinträchtigte Leberfunktion wider. Wie die klinischen Symptome normalisieren sich auch die Laborparameter innerhalb von Tagen bis Wochen [15, 18, 92, 101, 104]. In einer prospektiven Studie von Chan et al. entwickelten 20 % der Patienten eine akute Leberfunktionsstörung, die jedoch nur in 3 % der Fälle nicht reversibel war [18].

Das Ausmaß der Symptome und deren Auftreten zeigen bei den Patienten sehr unterschiedliche Verläufe. Das betrifft sowohl die Patienten untereinander, als auch intraindividuell die einzelnen Zyklen, was eine Vorhersage unmöglich macht.

Weitere Komplikationen sind ein zunehmender Aszites als Ausdruck des portalen Hypertonus (10 – 20 %), pulmonale Lipiodoleinlagerung (ca. 45 %), intrahepatische Vaskulitis (ca. 14 %), akutes Nierenversagen (bis 15 %) und akute Cholezystitis (ca. 10 %). Bei bis zu 3 % der Patienten wurden schwere Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen, Leberabszesse und irreversible Leberfunktionsstörungen beobachtet [18, 40, 41, 104].

2.5.1.6.8.5 Prognosefaktoren

Im Rahmen der TACE haben sich verschiedene Kriterien als relevant für die Prognose herausgestellt [15, 18, 20, 21, 30, 33, 35, 40, 41, 49, 66, 67, 72, 73, 77, 83, 91, 94, 95, 99, 102, 104, 106]:

- Wachstumsform des Tumors
- Vaskularisationsform des Tumors
- Ausmaß des Tumorbefalls
- Ausmaß der Leberzirrhose
- Invasion der Pfortader oder Lebervenen
- Anzahl der betroffenen Lebersegmente
- Ansprechen auf die Therapie
- Ausmaß und Form der Lipiodolspeicherung und -auswaschung
- klinischer Allgemeinzustand

Generell stellt die Leberrestfunktion einen sehr kritischen Parameter dar, da die Mehrzahl der Patienten an einem Leberversagen verstirbt [21, 33, 35, 73]. Tumorgröße, -ausdehnung und die Zirrhose beeinflussen die Leberleistung entscheidend [21, 41, 66, 73]. Eine Invasion der Pfortader verringert die mittlere Überlebenszeit wesentlich [49, 106]. Kleine, solitäre Tumoren ohne Pfortaderinvasion mit einer umfangreichen und homogenen Lipiodoleinlagerung, bei nachfolgend geringer Auswaschung, zeigen die höchsten Remissionsraten und längsten Überlebenszeiten [49, 103, 94, 104].

2.5.1.6.8.6 Ergebnisse

Mittels der TACE lassen sich 1-Jahresüberlebensraten von 40 – 92 % und nach 5 Jahren von 2 – 23 % erzielen [1, 21, 28, 32, 40, 61, 66, 73, 94, 95, 102, 103]. Bei kleinen Tumoren können in

subsegmentaler Technik höhere Zytostatikadosen appliziert werden. Dies verbessert die Überlebensrate nach 5 Jahren auf über 50 % [40, 41].

Bei entsprechendem Ansprechen mit Verkleinerung des Tumors kann die Resektion von vorher inoperablen Tumoren möglich werden. Etwa bei einem Viertel der zunächst, aufgrund der Tumorgroße, inoperablen Patienten kann dies erreicht werden [30]. Dabei verbessert sich dann signifikant die Prognose der Patienten [6]. Auch kann derart eine LITT erfolgreicher durchgeführt werden [66, 104].

Zhang et al. konnten in ihrem Patientengut eine signifikant längere Tumorfreiheit nach Hepatektomie bei Patienten mit präoperativer TACE nachweisen. Bei Patienten mit mehr als einer TACE war dieser Zeitraum noch einmal signifikant größer. Diese Patientengruppe war auch nach 5 Jahren noch zu mehr als der Hälfte tumorfrei [106].

Die TACE hat unter den palliativen Therapieverfahren den höchsten Stellenwert, da sich mit ihr in einem relativ hohen Prozentsatz Remissionen erzielen lassen sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit [28, 30, 32, 35, 65, 66, 104, 106]. Bisher konnte jedoch nur für Untergruppen der Patienten eindeutig ein besseres Überleben nachgewiesen werden [20]. Die wiederholte Anwendung, mit im Mittel 3 Embolisationen, im Abstand von 4 - 6 Wochen führt zu einem signifikant besseren Überleben als die einmalige Anwendung [94, 95, 104].

2.5.2 Lebermetastasen

2.5.2.1 Einleitung

Lebermetastasen sind die häufigsten Lebertumoren, die bei fast allen Primärtumoren auftreten können. Im Verlauf ihrer malignen Grunderkrankung finden sich bei etwa 70 – 80 % der Patienten Lebermetastasen [30, 105]. Sie treten etwa 30-mal häufiger auf als das hepatozelluläre Karzinom [37]. In dieser Gruppe steht das kolorektale Karzinom an erster Stelle [77]. Bei etwa einem Viertel der Darmkrebspatienten fallen bereits zum Diagnosezeitpunkt Lebermetastasen auf. Bei einem weiteren Drittel treten sie während oder nach der Therapie auf. Karzinome des Kolons und Rektums verursachen etwa zwei Drittel aller Lebermetastasen.

Eine Lebermetastasierung spricht für ein fortgeschrittenes Tumorstadium, so daß ein sehr schlechtes Überleben zu erwarten ist. Unbehandelt verstirbt die Mehrheit der Patienten innerhalb

eines Jahres nach Diagnosestellung. Der mittlere Überlebenszeitraum beträgt etwa 3 - 12 Monate [31, 37, 96].

Der Altersgipfel entspricht dem Häufigkeitsgipfel des Primärtumors - bei kolorektalen Tumoren liegt er zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Die Metastasierung aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt hauptsächlich hämatogen über die Pfortader. Für Tumoren des Pfortaderstromgebietes kommt es in der Leber zu einer Filterung des Blutes mit Ansiedlung der malignen Zellen im Leberparenchym. Erst später erfolgt die weitere Ausbreitung in die Lunge und andere Organe.

2.5.2.2 Symptome und Diagnostik von Lebermetastasen

Die Symptomatik der Lebermetastasen ist ähnlich unspezifisch wie bei den primären Lebertumoren vorrangig mit unklaren Oberbauchbeschwerden. Die Diagnostik stützt sich primär auf bildgebende Verfahren.

Die Sonografie liefert als schnelle und preiswerte Methode meist den Anfangsverdacht bei der Erstdiagnose des Tumors oder während der Verlaufskontrollen.

Die Computertomografie kann oft schon in den Aufnahmen ohne Kontrastmittel die Metastasen als hypodense Läsionen nachweisen. Die Gabe von Kontrastmittel und Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten der Leberdurchblutung erhöhen die Sensitivität und Spezifität. Ohne Strahlenexposition liefert die MRT Schnittbilder in verschiedenen Ebenen der Leber, die oft auch bereits eine Differenzierung der Läsionen anhand des Signalverhaltens gestatten.

Besonders durch den Einsatz von leberspezifischen Kontrastmitteln konnte in den letzten Jahren die Aussagekraft der Methode wesentlich verbessert werden.

Oft werden die Lebermetastasen im Rahmen einer Operation entdeckt und können dabei dann auch biopsiert werden. Weniger invasiv können die Metastasen zur histologischen Sicherung auch perkutan unter sonografischer oder computertomografischer Kontrolle punktiert werden.

Als biochemische Verlaufparameter eignet sich bei kolorektalen Tumoren vor allem das karzinoembryonale Antigen (CEA), wenn es bereits initial erhöht war.

2.5.2.3 Therapie von Lebermetastasen

Zur Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome stehen prinzipiell die gleichen Methoden wie bei der Therapie des HCC zur Verfügung. Die Indikationsstellung und das Überleben werden wesentlich vom Primärtumor und der Fernmetastasierung beeinflusst.

2.5.2.3.1 chirurgische Resektion

An erster Stelle steht die chirurgische Resektion des Primärtumors und der Metastasen [31, 34, 37, 97, 96, 105]. Die Operation ist das einzige Verfahren, das einen kurativen Therapieerfolg ermöglichen kann. Grundvoraussetzung ist die komplette Entfernung des Primärtumors und ein isolierter Metastasenbefall der Leber.

Mit dieser Methode können 5-Jahres-Überlebensraten von 16 – 44 % erreicht werden. Auch von diesen Patienten ist jedoch nur ein kleiner Teil vollständig tumorfrei, da etwa drei Viertel aller Patienten nach Metastasenresektion ein intra- oder extrahepatisches Rezidiv entwickeln.

Einschränkend wirkt sich aus, daß überhaupt nur etwa 5 – 45 % der Patienten bei Diagnosestellung kurativ operabel sind [30, 31, 37, 96, 105].

2.5.2.3.2 Chemotherapie

Die systemische und die regionale intraarterielle Chemotherapie kommen als palliative Verfahren zur Anwendung. Für die systemische Therapie liegen je nach Tumorart die Ansprechraten zwischen 20 und 80 %. Insbesondere bei Metastasen von Mammakarzinomen und disseminierter Metastasierung des kolorektalen Karzinoms ist die systemische Therapie indiziert [37].

Die regionale Chemotherapie über implantierte Katheter im Bereich der A. hepatica ermöglicht eine wesentlich höhere Konzentration der Zytostatika im Bereich des Tumors bei verringerten systemischen Nebenwirkungen [30, 97]. Im Vergleich zur systemischen Therapie lassen sich eine höhere Ansprechrate und eine Verlängerung des Überlebens auf 8,5 Monate erzielen [30].

2.5.2.3.3 Thermotherapie

Eine regionale Thermotherapie kann mittels Laser- oder Hochfrequenzapplikation durchgeführt werden. Nach perkutaner Punktion des Tumors werden Glasfaser- oder Hochfrequenzsonden eingeführt. Dabei werden am Wirkort so hohe Temperaturen erreicht, daß das umgebende Gewebe koaguliert.

Beide Verfahren eignen sich besonders gut für kleine solitäre Metastasen mit weniger als 5 cm Durchmesser, die damit vollständig zerstört werden können. Dabei wird eine Verlängerung des Überlebens und eine sehr gute lokale Tumorkontrolle erreicht [37, 97, 96].

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die Kryotherapie, bei der um die Sonde herum das Gewebe derart abgekühlt wird, daß es zu einer Kolliquationsnekrose kommt. Derzeit lassen sich mit Gasexpansionssonden Nekrosezonen bis zu 3,5 cm Durchmesser bei geringer Nebenwirkungsrate erzielen [34].

2.5.2.3.4 Radiatio

Der Einsatz von externer oder interner Bestrahlung kommt vorrangig als hochpalliative Therapie zum Einsatz. Bei besonders ausgeprägter Metastasierung und Schmerzen kann symptomatisch eine Verbesserung des klinischen Zustandes erreicht werden. Bisher konnte keine Verbesserung des Überlebens beobachtet werden. Auch in Kombination mit Zytostatika ist keine wesentliche Verbesserung des Überlebens erreicht worden.

Neuere Ansätze versuchen mittels perkutaner Platzierung von Brachytherapie-Applikatoren eine ausreichend hohe lokale Strahlendosis zu erreichen. Erste vorläufige Ergebnisse zeigten die sichere Durchführbarkeit bei geringen Nebenwirkungen. Die Brachytherapie bietet sich als weiteres Verfahren der perkutanen Tumorthherapie im Bereich der Leber an [43].

2.5.2.3.5 Immuntherapie

Die Immuntherapie stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, konnte aber bisher noch nicht die hohen Erwartungen bestätigen. Zum Teil wurde versucht, mit Antikörpern als auch Immunmodulatoren das Überleben zu verbessern.

2.5.2.3.6 Transarterielle Chemoembolisation

Auch Lebermetastasen werden wie primäre Lebertumoren fast ausschließlich über Äste der A. hepatica versorgt. Dabei kommt die gleiche Zusammensetzung des Embolisats wie bei der Therapie der primären Lebertumoren zum Einsatz, da sich Lipiodol auch in Lebermetastasen kolorektaler Karzinome anreichert.

Die technische Durchführbarkeit und Effektivität gelten als gesichert. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Therapieschemata erheblich, so daß sich bis jetzt kein allgemeingültiges Vorgehen etabliert hat.

Unter den Nebenwirkungen tritt auch bei Lebermetastasen das Postembolisationsyndrom in den Vordergrund. Es wird durch die Beeinträchtigung der Leberfunktion als auch durch den postinterventionellen Tumorzerfall verursacht und läßt sich konservativ gut beherrschen. Systemische Nebenwirkungen der Zytostatika sind, wegen der lokalen Applikation und der raschen Verstoffwechselung in der Leber nur in geringem Ausmaß zu erwarten.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Bei allen Probanden konnten mittels des Chemical-Shift-Imaging-Verfahrens typische Leberspektren gewonnen werden.

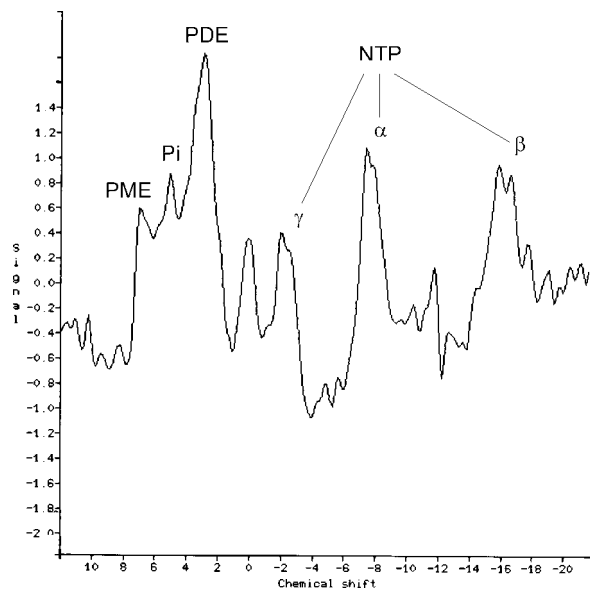


Abbildung 5: typisches Leberspektrum eines Probanden mit großem PDE- und kleinem PME-Peak

Diese zeichneten sich durch einen hohen Phosphodiester-Peak sowie schmale Peaks im Bereich der Phosphomonoester und des anorganischen Phosphats aus (Abbildung 5).

Tabelle 1: relative Peakgröße im Verhältnis zu allen Peaks der Probanden

	PME	Pi	PDE	γ-NTP	α-NTP	β-NTP
Mittelwert	7,8%	7,5%	23,6%	16,7%	24,9%	19,4%
Standardabweichung	3,8%	4,9%	5,0%	4,6%	6,4%	4,8%

Aus den einzelnen Peaks wurden verschiedene Quotienten berechnet. Die Mittelwerte des PME/β-NTP Quotienten ($0,45 \pm 0,28$), PME/PDE ($0,33 \pm 0,16$), PDE/β-NTP ($1,32 \pm 0,47$) und Pi/β-NTP ($0,42 \pm 0,30$) lagen im Bereich der Werte für normales Leberparenchym (Tabelle 1).

3.2 Patienten

3.2.1 prätherapeutische Untersuchungen

Die Patienten zeigten prätherapeutisch im Bereich der malignen Leberläsionen deutliche Unterschiede im Vergleich zum normalen Lebergewebe. Auffällig war insbesondere ein erhöhter PME-Peak (+ 67,8 %), was sich auch in den Veränderungen der mit diesem Wert gebildeten Quotienten zeigte. Die Mittelwerte des PME/ β -NTP-Quotienten (+ 64,4 %), PME/PDE (+ 125,0 %) und PME/Pi (+ 77,3 %) waren im Vergleich zum normalen Leberparenchym der Probanden erhöht (Abbildung 6, Abbildung 7).

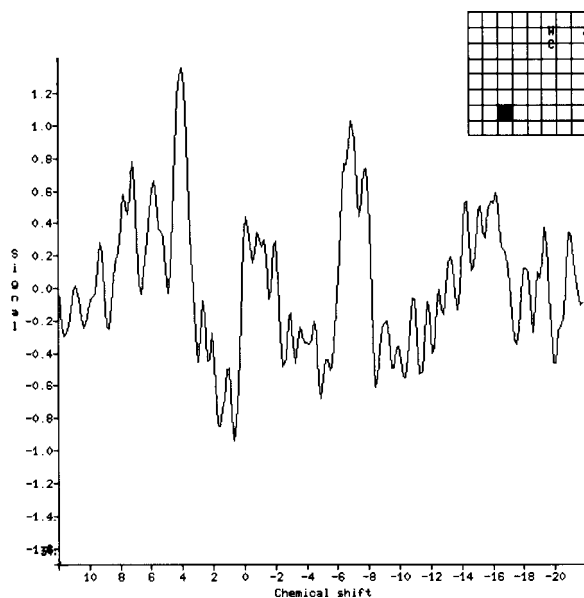


Abbildung 6: prätherapeutisches Spektrum eines Patienten mit hepatozellulärem Karzinom: normales Leberparenchym mit kleinem PME-Peak

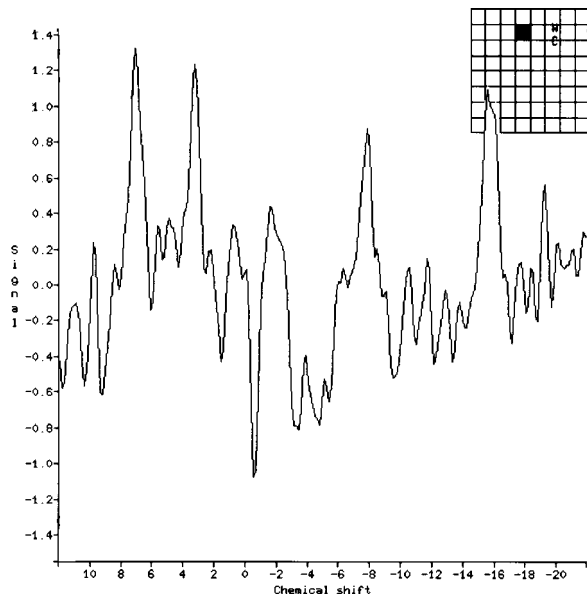


Abbildung 7: prätherapeutisches Spektrum eines Patienten mit hepatozellärem Karzinom: HCC mit erhöhtem PME und verringertem PDE

Im Vergleich der Werte für die NTP-Peaks ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den Werten der Probanden. Auch das Signal des anorganischen Phosphats unterschied sich bei einer durchschnittlichen Verringerung um 10,8 % nicht signifikant von den Werten des gesunden Lebergewebes.

Die Werte des PME/ β -NTP-Quotienten unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der hepatozellulären Karzinome und der Gruppe der Lebermetastasen (0,77 versus 0,61). Die Wertebereiche beider Gruppen überlappten sich deutlich [29]. Ebenso verhielt es sich für den PME/PDE-Quotienten (0,75 versus 0,73) und den PDE/ β -NTP-Quotienten (1,45 versus 1,06) (Abbildung 8).

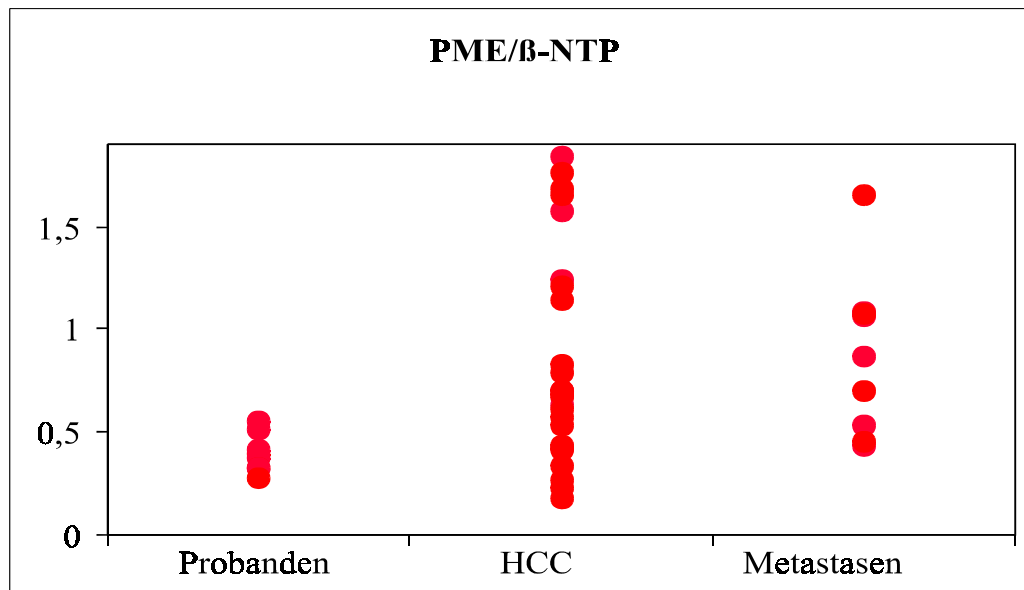


Abbildung 8: Histogramm des PME/β-NTP-Quotienten für Probanden, HCC und Lebermetastasen

3.2.2 posttherapeutische Untersuchungen

Die Patienten wurden jeweils ein bis zwei Tage nach erfolgreicher Chemoembolisation spektroskopisch nachuntersucht. Bei erfolgreicher Chemoembolisation zeigte sich generell ein Anstieg des anorganischen Phosphats um durchschnittlich 90,1 Prozent im Verhältnis zu den prätherapeutischen Werten. Wegen der gleichzeitigen Verkleinerung des β-NTP-Peaks erhöhte sich der Pi/β-NTP-Quotient sogar um 191,4 %. Alle drei NTP-Peaks zusammen verringerten sich geringgradig um durchschnittlich 4,3 %. Dieser NTP-Verlust wurde hauptsächlich durch die Verringerung des β-NTP verursacht, welches sich durchschnittlich um 19,1 % relativ zu den prätherapeutischen Werten verringerte (Tabelle 2).

Im Rahmen der ersten Chemoembolisation zeigten sich bei allen Patienten eine durchschnittliche Zunahme des PME-Peaks um 35,4 %, das anorganische Phosphat nahm um 69,4 % zu und die Phosphodiester nahmen um 16,3 % zu. Bei den Peaks der Nukleosidtriphosphate zeigten das γ-NTP und das α-NTP einen geringen Anstieg. Hingegen nahm das β-NTP um fast 20 % ab. Im weiteren Verlauf verstärkten sich diese Veränderungen nach dem 2. und 3. Zyklus der TACE. Die Zunahme des anorganischen Phosphats verdoppelte sich nahezu von 69,4 % auf 122,1 % nach der 3. TACE. Ebenso verstärkte sich die Abnahme des β-NTP von 18,5 % auf 23,4 % (Tabelle 3).

Im Verlauf von sechs Wochen nach der TACE normalisierten sich die Veränderungen des anorganischen Phosphats und des β -NTP wieder. Im Verlauf der 3 Zyklen zeigte sich die Zunahme des β -NTP-Peaks im Vergleich zu den posttherapeutischen Ausgangswerten immer weniger ausgeprägt. Vor dem 2. Zyklus erhöhte sich das abgefallene β -NTP um 58,2 % nach dem 3. Zyklus nur noch um 17,2 % im gleichen Zeitraum von 6 Wochen.

Im Mittel veränderten sich im posttherapeutischen Verlauf die PME-, γ -NTP- und α -NTP-Peaks nur geringfügig. Das anorganische Phosphat normalisierte sich posttherapeutisch und nahm durchschnittlich um 13,8 % ab. Der β -NTP-Peak erhöhte sich um durchschnittlich 43,3 %.

Zusätzlich wurde posttherapeutisch neben dem kurzfristigen Verlauf zwischen der Ausgangsmessung und der Messung nach der TACE auch der längere zeitliche Verlauf zwischen der Ausgangsmessung und der Messung vor dem nächsten Zyklus der Chemoembolisation ausgewertet (Tabelle 4).

Tabelle 2: Peakveränderungen direkt nach TACE (Vergleich prätherapeutisch zu posttherapeutisch)

	PME	Pi	PDE	γ-NTP	α-NTP	β-NTP
Mittelwert	35,4%	69,4%	16,3%	10,6%	5,6%	-18,5%
SD	81,7%	102,3%	79,9%	69,5%	32,1%	28,3%
nach 1. TACE						
Mittelwert	8,9%	114,3%	-4,0%	29,4%	3,8%	-21,1%
SD	54,8%	174,1%	33,4%	48,1%	25,7%	19,5%
nach 2. TACE						
Mittelwert	44,0%	122,1%	32,1%	6,1%	23,2%	-23,4%
SD	96,4%	409,6%	105,7%	60,1%	48,4%	31,8%
nach 3. TACE						
Mittelwert	25,8%	90,4%	14,4%	13,3%	9,3%	-19,1%
SD	69,6%	216,1%	73,5%	53,8%	34,6%	25,7%

Tabelle 3: Peakveränderungen im Verlauf nach TACE (Vergleich posttherapeutisch zu Kontrolle nach ca. 6 Wochen)

	PME	Pi	PDE	γ -NTP	α -NTP	β -NTP
Mittelwert	-0,3%	-23,7%	17,0%	3,1%	4,7%	58,2%
SD	43,7%	41,5%	47,9%	49,6%	33,2%	73,1%
vor 2. TACE						
Mittelwert	-4,1%	-34,8%	21,2%	13,7%	1,4%	45,7%
SD	43,5%	31,7%	56,6%	63,1%	30,5%	53,2%
vor 3. TACE						
Mittelwert	0,9%	40,8%	45,2%	6,3%	-13,6%	17,2%
SD	71,6%	129,5%	68,0%	58,5%	30,1%	46,4%
nach 3. TACE						
Mittelwert	-2,2%	-13,8%	25,5%	8,7%	-0,4%	43,3%
SD	52,4%	72,0%	55,8%	55,0%	31,4%	61,3%

Tabelle 4: Peakveränderungen im langfristigen Verlauf nach TACE (Vergleich prätherapeutisch zu Kontrolle nach ca. 6 Wochen)

	PME	Pi	PDE	γ -NTP	α -NTP	β -NTP
Mittelwert	34,2%	7,2%	30,7%	-6,4%	2,9%	16,9%
SD	94,9%	65,8%	136,8%	27,2%	42,1%	46,3%
nach 1. TACE						
Mittelwert	-4,7%	6,6%	5,0%	31,5%	-0,8%	8,4%
SD	62,5%	61,7%	44,0%	53,9%	29,5%	36,7%
nach 2. TACE						
Mittelwert	19,8%	79,3%	75,2%	-11,6%	-6,0%	-5,4%
SD	78,2%	227,3%	143,4%	51,7%	28,0%	25,5%
nach 3. TACE						
Mittelwert	18,2%	27,2%	35,2%	3,8%	-0,7%	8,0%
SD	81,9%	133,6%	119,9%	47,3%	34,6%	39,1%

Dabei zeigten sich sehr uneinheitliche Veränderungen der Phosphorpeaks. Im Verlauf der Zyklen erhöhte sich der β -NTP-Peak vor der 2. TACE und geringer auch vor der 3. TACE. Im langfristigen Verlauf nahm er dann nach der 3. TACE ab.

Nach einer TACE verdoppelte sich der Peak des anorganischen Phosphats fast, bei einer Abnahme des β -NTP um etwa 20 %. Im posttherapeutischen Verlauf nahm das β -NTP wieder zu und das anorganische Phosphat normalisierte sich. Die Veränderungen der einzelnen Peaks spiegelten sich auch in den Quotienten wider (Tabelle 5).

Die deutliche Zunahme des anorganischen Phosphats bei Abnahme des β -NTP bedingte die Erhöhung des P_i/β -NTP-Quotienten um durchschnittlich fast 200 %. Weiterhin zeigte dieser Quotient im Verlauf eine Zunahme von der 1. zur 3. TACE, wobei er sich auf mehr als das 3,5-fache erhöhte.

Die Normalisierung des anorganischen Phosphats und Erholung des β -NTP bedingte die Verringerung des P_i/β -NTP-Quotienten um durchschnittlich 16,4 % im Verlauf nach einer TACE (Tabelle 6).

Tabelle 5: Quotientenveränderungen direkt nach TACE (Vergleich prätherapeutisch zu posttherapeutisch)

	PME/P_i	PME/β	PME/PDE	PDE/β	P_i/β
Mittelwert	14,1%	87,1%	85,1%	57,2%	159,9%
SD	85,0%	117,7%	233,3%	91,0%	214,2%
nach 1. TACE					
Mittelwert	-10,3%	50,5%	38,1%	28,4%	216,8%
SD	90,2%	89,9%	97,5%	52,4%	316,2%
nach 2. TACE					
Mittelwert	75,6%	128,4%	58,2%	107,4%	271,9%
SD	174,8%	203,8%	119,1%	162,3%	725,1%
nach 3. TACE					
Mittelwert	19,5%	77,9%	54,1%	59,3%	191,9%
SD	109,5%	128,8%	147,3%	104,2%	389,4%

Tabelle 6: Quotientenveränderungen im Verlauf nach TACE (Vergleich posttherapeutisch zu Kontrolle nach ca. 6 Wochen)

	PME/Pi	PME/ β	PME/PDE	PDE/ β	Pi/ β
Mittelwert	103,8%	-21,0%	7,7%	-4,4%	-35,8%
SD	196,3%	48,5%	79,4%	67,6%	53,2%
vor 2. TACE					
Mittelwert	82,1%	-20,2%	25,1%	14,6%	-43,2%
SD	109,4%	51,5%	117,7%	138,6%	45,4%
vor 3. TACE					
Mittelwert	43,3%	-0,7%	-13,4%	60,5%	66,2%
SD	165,2%	85,4%	62,0%	139,8%	256,2%
nach 3. TACE					
Mittelwert	83,3%	-16,4%	5,9%	17,6%	-16,4%
SD	162,6%	61,3%	90,9%	104,4%	124,3%

Tabelle 7: Quotientenveränderungen im langfristigen Verlauf nach TACE (Vergleich prätherapeutisch zu Kontrolle nach ca. 6 Wochen)

	PME/Pi	PME/ β	PME/PDE	PDE/ β	Pi/ β
Mittelwert	111,8%	41,1%	57,0%	31,2%	9,2%
SD	396,4%	142,0%	156,8%	133,0%	83,9%
nach 1. TACE					
Mittelwert	18,8%	-1,3%	30,8%	26,7%	17,8%
SD	97,6%	69,8%	132,7%	126,5%	86,0%
nach 2. TACE					
Mittelwert	72,4%	46,1%	2,6%	128,4%	93,4%
SD	206,7%	116,7%	119,0%	306,1%	245,1%
nach 3. TACE					
Mittelwert	72,0%	29,4%	33,7%	57,0%	35,4%
SD	281,4%	116,9%	139,5%	197,7%	150,1%

Wie schon im Verlauf der einzelnen Phosphorpeaks zeigten sich auch bei den Quotienten sehr uneinheitliche Veränderungen. Die Abnahme des β -NTP-Peaks spiegelte sich in der Verdoppelung des PDE/ β -NTP-Quotienten nach der 3. TACE wider. Gleiches zeigte sich bei der Zunahme des Pi/ β -NTP-Quotienten besonders im Verlauf nach der 3. TACE (Tabelle 7).

3.2.2.1 Schwankungsbreite

Auffällig war die sehr große interindividuelle Schwankungsbreite der einzelnen Signalintensitäten und Quotienten [25]. Ein einzelnes Spektrum konnte nicht eindeutig einer bestimmten Gruppe zugeordnet werden. Die Mittelung der Werte ergab deshalb große Standardabweichungen bei geringen Unterschieden der Werte zwischen den einzelnen Zyklen. Wichtig war der intraindividuelle Vergleich der einzelnen Parameter und Quotienten. Anhand dieser wurde im Verlauf der Therapie der Behandlungserfolg bewertet [76].

3.2.2.2 Verlaufsgruppen

Nach jedem einzelnen Zyklus Chemoembolisation zeigten sich verschiedene Gruppen in Abhängigkeit der Veränderungen insbesondere des PME- und PDE-Peaks. Unterschieden wurden dabei die Veränderungen während der Kontrolluntersuchungen direkt nach der Chemoembolisation und vor dem nächsten Zyklus.

Eine Gruppe zeigte einen Verlust von PME und eine Zunahme des PDE direkt nach der TACE. Sechs Wochen später, vor dem nächsten Zyklus, zeigte sich PME konstant oder geringgradig erhöht sowie PDE konstant oder etwas verringert. Direkt nach Embolisation war das β -NTP verringert sowie das anorganische Phosphat erhöht. Vor der nächsten Embolisation befanden sich diese Werte dann wieder auf prätherapeutischem Niveau.

In der frühen Kontrolle zeigte eine weitere Gruppe eine mäßige Verringerung des PME bei durchschnittlicher Abnahme des β -NTP und Zunahme des anorganischen Phosphats. Während der Spätkontrolle dieser Patienten zeigten sich dann eine Verringerung des PME bei Zunahme des PDE sowie eine Normalisierung von β -NTP und Pi.

Eine weitere Gruppe von Patienten zeigte nur geringe Veränderungen von PME und PDE direkt nach TACE. Die Abnahme des β -NTP bei Zunahme des anorganischen Phosphats unterschied sich nicht von den Veränderungen in den anderen Gruppen. Im langfristigen Verlauf fanden sich eine Zunahme des PME-Peaks und eine Abnahme des PDE-Peaks.

Ergab sich im Verlauf des Therapiezyklus eine Größenreduktion des Tumors auf weniger als 50 % des Ausgangsvolumens, zeigte sich bei 87,5 % der Patienten eine Verringerung des PME- und Pi-Peaks und eine Vergrößerung des PDE-Peaks. Bei ungefähr der Hälfte (44,4 %) der Patienten mit unverändertem Tumolvolumen konnten die gleichen Veränderungen beobachtet werden. Im Falle einer Tumorprogression wurde bei allen Patienten ein Anstieg des PME-Peaks und ein Abfallen des PDE-Peaks beobachtet.

Die Lebermetastasen zeigten im Rahmen der Kontrolluntersuchungen oft ein zirkuläres Muster der Lipiodol-speicherung. In diesen Fällen konnte dann spektroskopisch kein Therapieansprechen nachgewiesen werden. Über 90 % der Patienten mit einer Lipiodol-speicherung in mehr als 75 % des Tumolvolumens zeigten eine Verringerung des PME-, Pi-Peaks und eine Vergrößerung des PDE-Peaks. Nur bei einem Drittel der Patienten mit einer Lipiodol-speicherung von weniger als 75 % zeigten sich auch derartige Veränderungen. Geringe Einlagerung des Lipiodols beziehungsweise rasche Entspeicherung wurde sehr oft bei einem Therapieversagen beobachtet.

3.2.3 Patientenverläufe

Anhand einzelner Patienten sollen die spektroskopischen Verlaufsmuster demonstriert werden.

3.2.3.1 Patient #1

Ein 81-jähriger Patient mit einem solitären hepatozellulären Karzinom wurde bei gegebener Inoperabilität in die Studie aufgenommen. Der Tumor verursachte ein Druckgefühl im Bereich des Oberbauches. Bereits bei der Inspektion war er als Vorwölbung im Epigastrium deutlich sichtbar. Palpatorisch stellte er sich als derber, rundlicher und gut abgrenzbarer Leberknoten dar. Das HCC stellte sich im CT mit Kontrastmittel als ein solider hypodenser Tumor im Bereich des Lebersegmentes 3 dar (Abbildung 9).

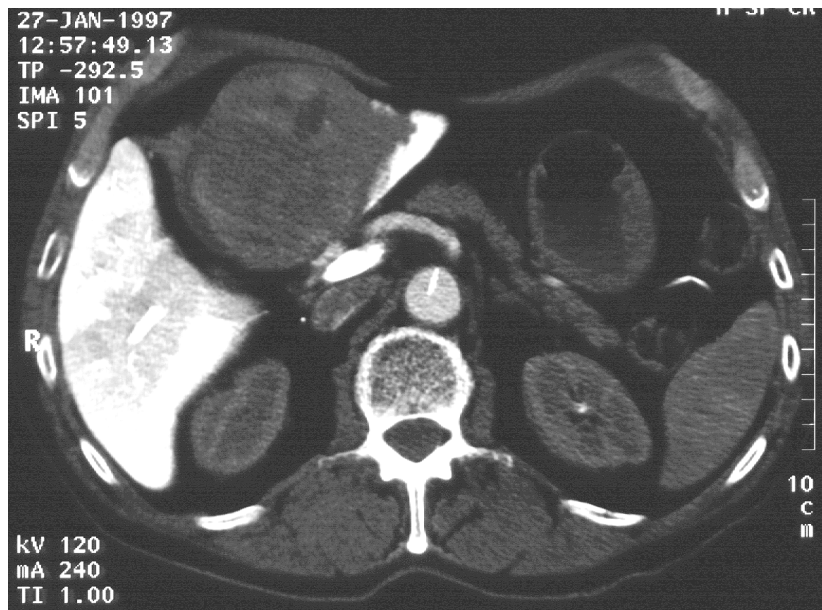


Abbildung 9: prätherapeutisches CT mit Kontrastmittel eines Patienten (81 Jahre) mit HCC: hypodenser Tumorknoten im Lebersegment 3

Der Tumor wurde selektiv mit abschließender guter Einlagerung embolisiert. Das native posttherapeutische CT des Oberbauches zeigte die gute Einlagerung des Lipiodols im Bereich des Tumors und des linken Leberlappens. Innerhalb des HCC war die Einlagerung zwar inhomogen aber in allen Bereichen nachweisbar (Abbildung 10).

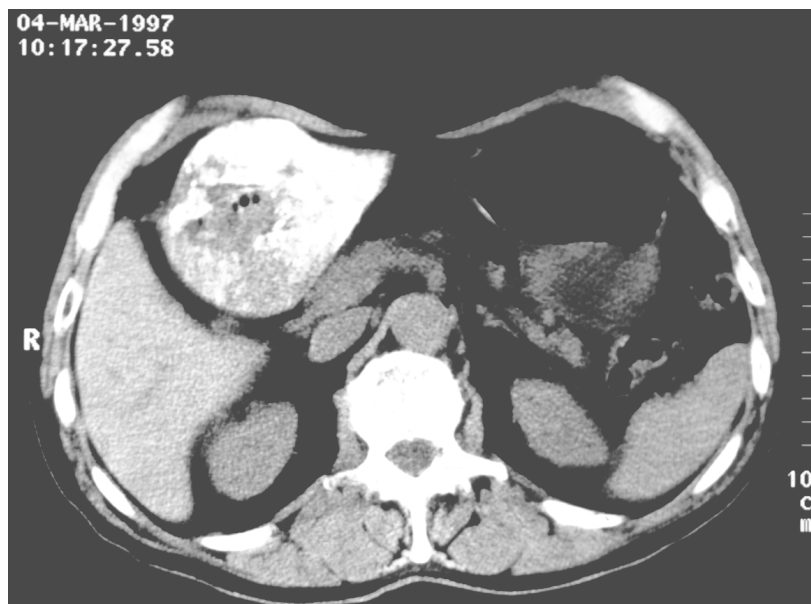


Abbildung 10: posttherapeutisches natives CT eines Patienten (81 Jahre) mit HCC: Embolisateinlagerung im Bereich der linken Leber

Der Patient wurde im Abstand von jeweils 6 Wochen insgesamt dreimal chemoembolisiert. Der Patient tolerierte die Behandlungen sehr gut ohne langwierige Nebenwirkungen. Sowohl subjektiv als auch klinisch war im Verlauf eine wesentliche Größenreduktion des Tumors nachweisbar. Bei der Kontrolluntersuchung sechs Wochen nach der 3. TACE zeigte sich der Tumor deutlich verkleinert bei weiterhin erhaltener guter Lipiodoleinlagerung im Bereich des verbliebenen Tumorrestes (Abbildung 11).

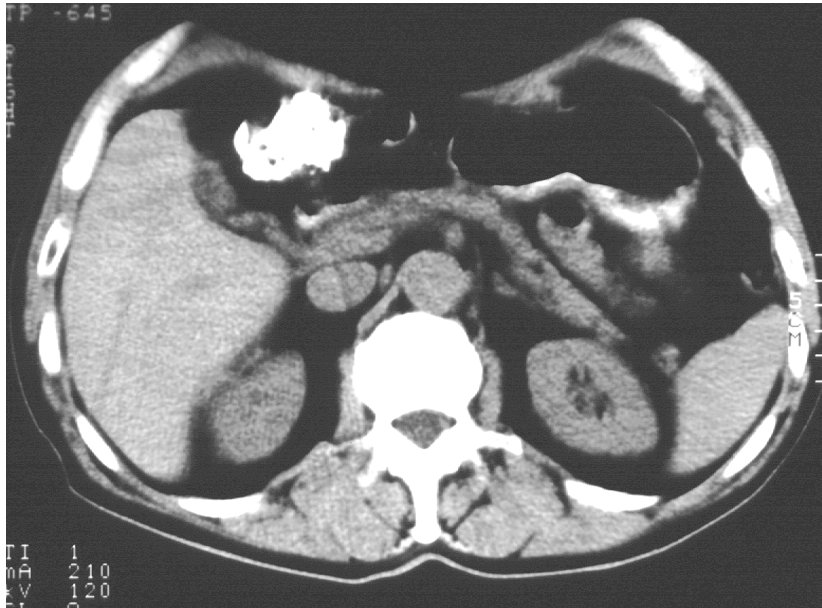


Abbildung 11: natives Kontroll-CT 6 Wochen nach letzter TACE eines Patienten (81 Jahre) mit HCC: erhaltene Embolisateinlagerung im Bereich des verkleinerten Tumors

Spektroskopisch zeigte der PDE-Peak jeweils einen Abfall nach der TACE und einen Anstieg nach sechs Wochen. Ähnlich verhielt sich der Peak des PME, der nach der 1. TACE anstieg und dann im Verlauf nahezu konstant blieb. Ebenso vergrößerte er sich direkt nach der 2. TACE nur minimal, um sich im Verlauf zu verringern. Nach der 3. TACE kam es wieder zu einem Anstieg gefolgt von dem langfristigen Abfall (Abbildung 12).

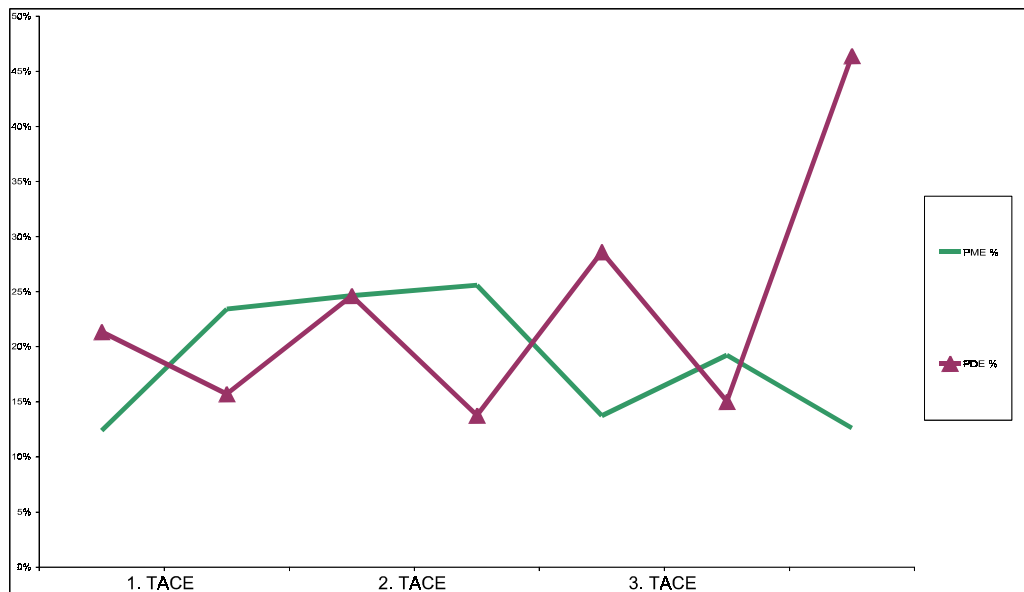


Abbildung 12: Verlauf der relativen Peakgrößen von PME und PDE eines Patienten (81 Jahre) mit HCC: Abnahme von PDE direkt nach TACE, Zunahme im Verlauf

Die Veränderungen der Phosphoester spiegeln sich auch im Verlauf der aus ihnen gebildeten Quotienten wider.

Die Zunahme des PDE im langfristigen Verlauf nach jeder TACE bei Abnahme direkt nach TACE wurde auch im Verlauf des PDE/ β -NTP-Quotienten nachvollziehbar. Der Quotient aus PME und PDE zeigte einen gegenteiligen Verlauf – Zunahme direkt nach TACE und Abnahme im Verlauf (Abbildung 13).

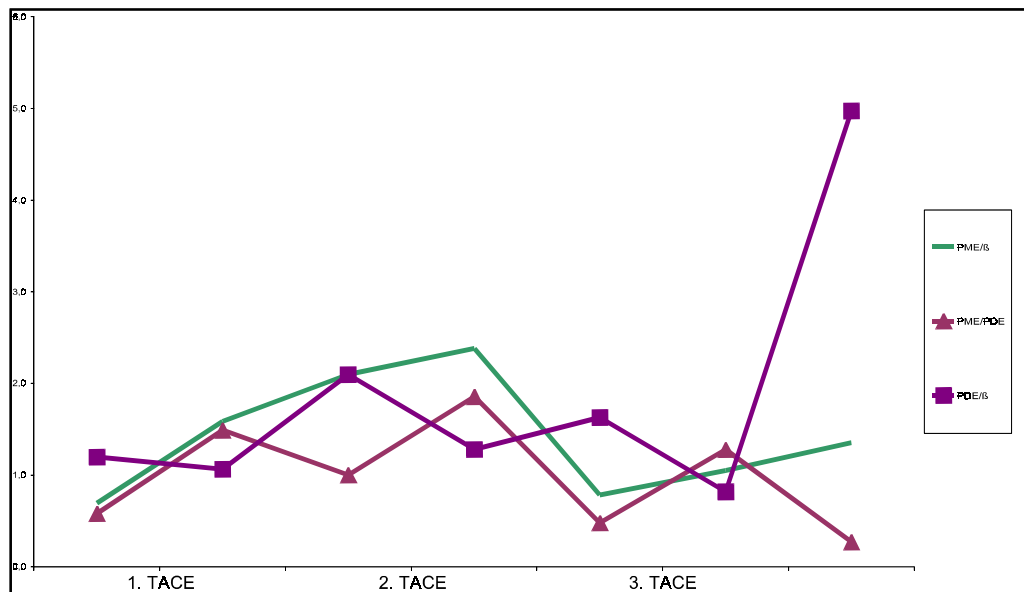


Abbildung 13: Verlauf der Quotienten PME/β-NTP, PDE/β-NTP, PME/PDE eines Patienten (81 Jahre) mit HCC

3.2.3.2 Patient #2

Bei einer 35-jährigen Patientin wurde wegen eines HCC-Rezidivs die Indikation zur transarteriellen Chemoembolisation gestellt. Die Patientin hatte sich bereits einer Operation wegen des Tumors unterzogen. Nach der rechtsseitigen Hemihepatektomie zeigte sich ein Rezidiv im Bereich des verbliebenen linken Leberlappens. Im nativen CT nach der ersten Chemoembolisation konnte eine umfangreiche und homogene Einlagerung im Bereich des Tumors nachgewiesen werden (Abbildung 14).



Abbildung 14: posttherapeutisches natives CT einer Patientin (35 Jahre) mit HCC: homogene Einlagerung im Bereich des HCC-Rezidivs

Direkt nach der 1. TACE verringerte sich der PDE/ β -NTP-Quotient zunächst nur geringfügig und nach sechs Wochen dann jedoch deutlicher. Der PME/PDE-Quotient und der PME/ β -NTP-Quotient erhöhten sich nur geringfügig. Nach sechs Wochen zeigte sich sowohl in der Kontrolluntersuchung ein Abfall des PME/PDE-Quotienten und des PME/ β -NTP-Quotienten als auch direkt nach der 2. TACE. PDE/ β -NTP stieg direkt nach der 2. Chemoembolisation an und fiel vor der nächsten wieder ab. Danach stieg er sowohl direkt nach der 3. TACE als auch im weiteren Verlauf an. PME/PDE und PME/ β -NTP stiegen direkt nach der letzten TACE an und fielen dann im weiteren Verlauf ab.

Bei einer weiteren Verlaufskontrolle nach 8 Monaten zeigten alle drei Quotienten nur geringe Veränderungen bei Fortsetzung der Tendenz nach der 3. TACE (Abbildung 15).

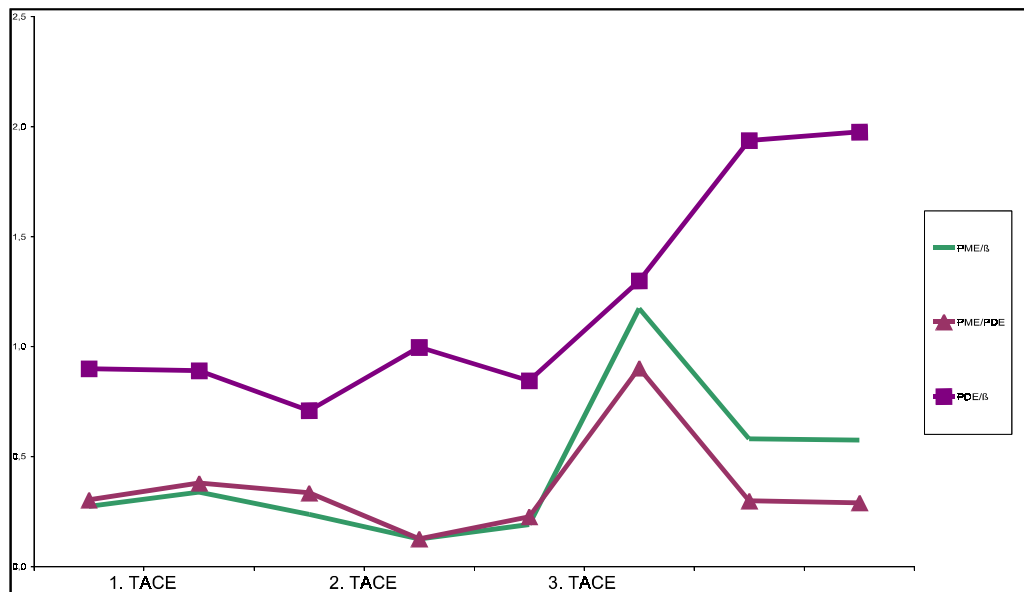


Abbildung 15: Verlauf der Quotienten PME/β-NTP, PDE/β-NTP, PME/PDE einer Patientin (35 Jahre) mit HCC

Das zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte native Kontroll-CT zeigte weiterhin eine gute Einlagerung des Embolisats bei geringer Größenabnahme des HCC-Knotens. Jedoch zeigten sich zusätzlich neue HCC-Knoten. Aufgrund des verschlechterten Allgemeinzustandes konnte keine weitere Chemoembolisation durchgeführt werden (Abbildung 16).

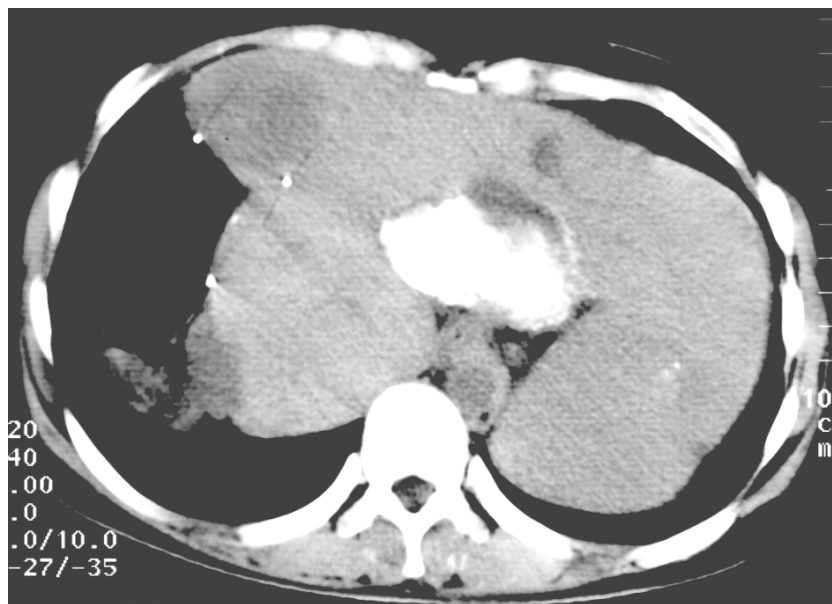


Abbildung 16: Kontroll-CT 8 Monate nach letzter TACE einer Patientin (35 Jahre) mit HCC: erhaltene Embolisateinlagerung und weitere HCC-Knoten

Auch bei der Betrachtung nur der längeren Kontrolluntersuchungen verhält sich der Verlauf der einzelnen Quotienten ähnlich (Abbildung 17).

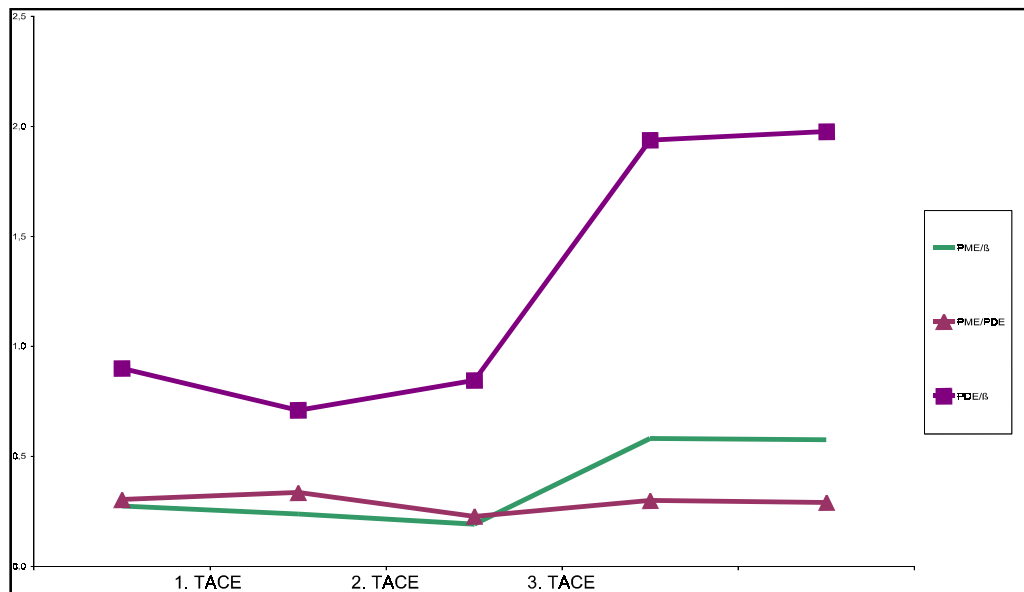


Abbildung 17: Quotienten PME/β-NTP, PDE/β-NTP, PME/PDE im langfristigen Verlauf einer Patientin (35 Jahre) mit HCC

3.2.3.3 Patient #3

Bei einer 40-jährigen Patientin mit einem hepatozellulären Karzinom im Segment 4a/b wurden 3 Chemoembolisationen durchgeführt. Im Verlauf der Quotienten zu Beginn und im sechswöchigen Abstand zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme des PME/β-NTP- und PME/PDE-Quotienten. Der PME/β-NTP-Quotient stieg zunächst jeweils nach den ersten beiden TACE an, fiel in der jeweils folgenden Untersuchung und insbesondere nach der 3. TACE deutlich ab (Abbildung 18).

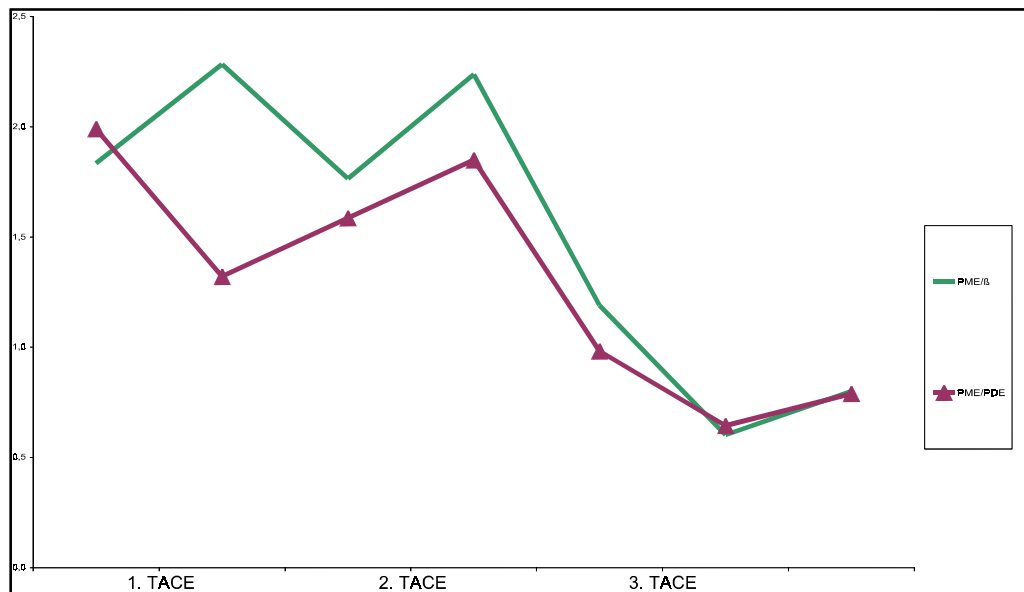


Abbildung 18: Verlauf der Quotienten PME/β-NTP, PME/PDE einer Patientin (40 Jahre) mit HCC

Die native CT-Kontrolluntersuchung nach der ersten Intervention konnte nur eine geringe Embolisateinlagerung nachweisen (Abbildung 19). Bei den folgenden Interventionen reicherte das HCC das Embolisat wesentlich umfangreicher an (Abbildung 20, Abbildung 21).



Abbildung 19: natives Kontroll-CT einer Patientin (40 Jahre) mit HCC: nur geringe Embolisateinlagerung im Tumor (Segment 4) nach der 1. TACE



Abbildung 20: natives Kontroll-CT einer Patientin (40 Jahre) mit HCC: umfangreichere Embolisateinlagerung im Tumor nach der 2. TACE als nach der 1. TACE



Abbildung 21: natives Kontroll-CT einer Patientin (40 Jahre) mit HCC: deutliche Embolisateinlagerung im Tumor nach der 3. TACE

Im langfristigen Verlauf des PME/ β -NTP- und des PME/PDE-Quotienten zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall der Quotienten zwischen den Spektroskopien im Abstand von 6 Wochen. Nach der 1. TACE war der Abfall noch gering ausgeprägt, im Verlauf nach den weiteren Interventionen verstärkte sich dieser Trend (Abbildung 22). Für diese Patientin konnte ein Überleben von mehr als 28 Monaten dokumentiert werden.

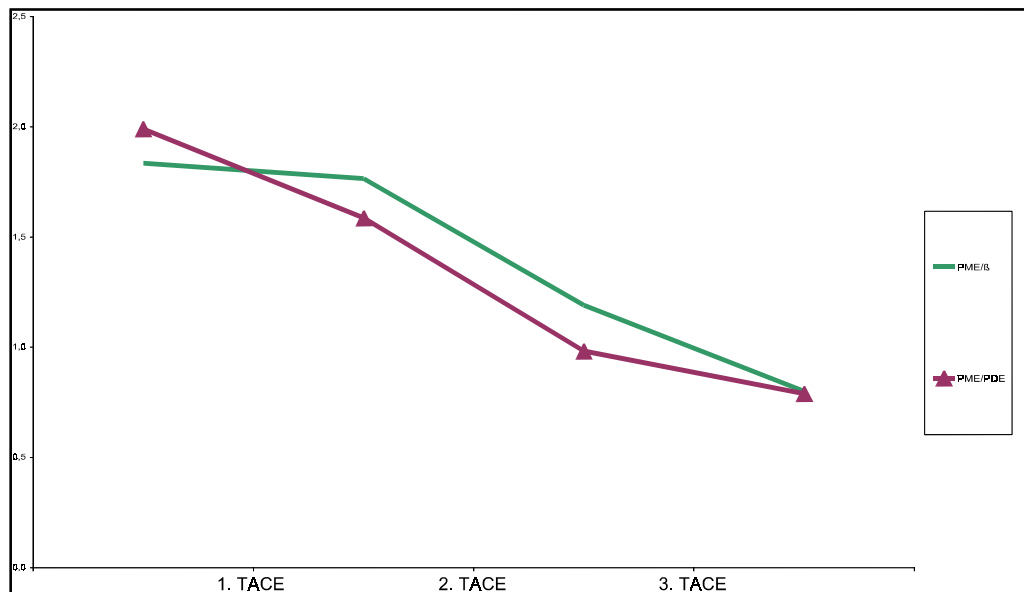


Abbildung 22: Quotienten PME/β-NTP, PME/PDE im langfristigen Verlauf einer Patientin (40 Jahre) mit HCC

3.2.3.4 Patient #4

Bei einem 61-jährigen Patienten mit Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms konnte im Verlauf durch die Chemoembolisationen keine Verbesserung der Erkrankung erreicht werden. Der Patient verstarb zwei Monate nach der letzten TACE.

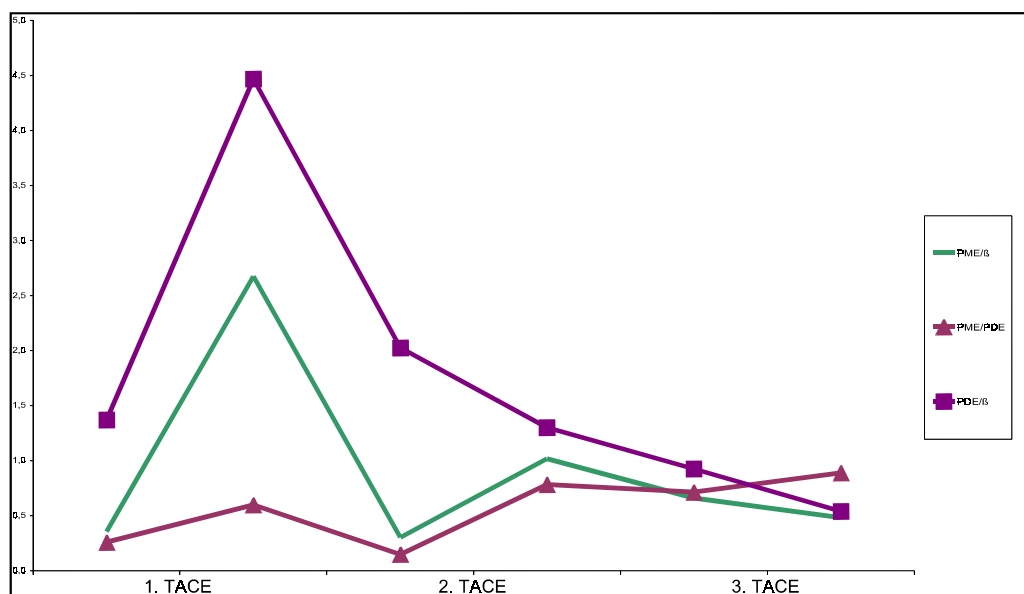


Abbildung 23: Verlauf der Quotienten PME/β-NTP, PDE/β-NTP, PME/PDE eines Patienten (61 Jahre) mit Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms

Direkt nach der 1. TACE stiegen alle Quotienten an und fielen dann vor der nächsten ab. Im weiteren Verlauf verringerte sich der PDE/ β -NTP-Quotient auch nach der 2. TACE kontinuierlich. PME/PDE stieg im weiteren Verlauf nach der 1. TACE an (Abbildung 23).

3.3 Überlebenszeiten

Die dokumentierten Überlebenszeiten lagen zwischen einem Monat und 4,6 Jahren. Für alle Patienten betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 16,3 Monate. Die Patienten überlebten durchschnittlich 16,5 Monate mit einem HCC und 15,6 Monate mit Lebermetastasen. Der Median beider Patientengruppen lag bei 11 Monaten.

Die Überlebenszeiten innerhalb der Patientengruppe mit Lebermetastasen unterschieden sich sehr deutlich. Vier der neun Patienten (44,4 %) überlebten einen Zeitraum von mehr als 15 Monaten mit einem mittleren Überleben von 29,5 Monaten. Die restlichen Patienten überlebten hingegen nur durchschnittlich 4,4 Monate.

Länger als ein Jahr nach Therapiebeginn überlebten 21 Patienten (53,8 %). Diese Patientengruppe setzte sich aus 17 Patienten mit einem HCC und 4 Patienten mit Lebermetastasen zusammen. Spektroskopisch konnte in dieser Gruppe bei 95,2 % der Patienten eine Verringerung des PME-, Pi-Peaks und eine Vergrößerung des PDE-Peaks beobachtet werden. Gegenteilige Veränderungen zeigten 88,9 % der Patienten mit einer Überlebenszeit von unter einem Jahr.

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Obwohl die transarterielle Chemoembolisation eine allgemein akzeptierte Methode zur Behandlung maligner Lebertumoren ist, ist die frühzeitige Erkennung eines Therapieerfolges bisher nicht zufriedenstellend möglich. Biochemische Parameter (z. B. α -Fetoprotein) oder bildgebende Verfahren (MRT, CT) sind nicht geeignet, frühe Veränderungen innerhalb des Tumorgewebes zu erfassen [57, 85]. Die Phosphorspektroskopie ist eine Methode, um Veränderungen im Tumormetabolismus zu dokumentieren. Sie gibt Auskunft über den Phosphormetabolithaushalt und damit den Energiestatus des untersuchten Gewebes [2]. Das Verfahren gestattet die Gewinnung von biochemischen Informationen in-vivo durch im Gewebe vorhandene Phosphoratome. Dabei entfällt die aufwendige Zufuhr oder Markierung der zu untersuchenden Stoffwechselprodukte [62].

4.2 ^{31}P -chemical shift imaging

Die ^{31}P -MRS bietet sich wegen der relativ großen chemischen Verschiebung und MR-Sensitivität der Phosphorverbindungen bei in-vivo Untersuchungen an. Sie gestattet einen Einblick in den zellulären Energiestoffwechsel und den Zellmembranumsatz [81, 82]. Die Nukleosidtriphosphate und insbesondere das ATP sind die universellen Energielieferanten für nahezu alle zellulären Prozesse. Phosphokreatin dient in Muskulatur und Gehirn, jedoch nicht in der Leber, als kurzzeitiger Energiespeicher [9, 22, 36, 79]. Bei der hydrolytischen Spaltung der energiereichen dritten Phosphatbindung der NTP entsteht eine freie Phosphatgruppe, das anorganische Phosphat. Hinter den Resonanzen der Phosphomono- und diester verbergen sich verschiedene Einzelsubstanzen, die beim Auf- und Abbau von Phospholipiden der Zellmembranen mitwirken [10, 11, 81, 82].

Die Technik des zweidimensionalen Chemical shift imaging gestattet während einer Messung die simultane Gewinnung von mehreren Spektren aus einer transversalen Schicht der Leber [9, 14, 93, 100]. Nachträglich kann bei der Auswertung die Lage des Voxelgitters in der Schicht so verschoben werden, daß die Voxel bei wiederholten Untersuchungen an gleicher Stelle liegen

[74]. Generell ist die spektroskopische Untersuchung der Leber technisch sehr anspruchsvoll. Durch die ständigen Atembewegungen kommt es zu Verschiebungen innerhalb der Untersuchungsregion. Das Signalrauschverhältnis wird zusätzlich durch die relativ hohe Eisenkonzentration der Leber verschlechtert [98]. Diese führt wegen der Verkürzung der T2*-Zeit zu einer spektroskopischen Linienverbreiterung [76].

4.3 Probandenuntersuchungen

Die Probandenuntersuchungen zeigten die technische und organisatorische Durchführbarkeit der späteren Patientenstudie. Dabei wurde gleich zu Anfang deutlich, daß die verwendeten Meßsequenzen sehr empfindlich auf Störungen der Magnetfeldhomogenität reagierten. Es zeigte sich, daß Voruntersuchungen mit superparamagnetischen Leberkontrastmitteln zu einer inakzeptablen Verschlechterung des Signalrauschverhältnisses führen. Wesentliches Merkmal dieser Kontrastmittel ist die Aufnahme und Speicherung in phagozytierenden Zellen des normalen Leberparenchyms. Ihr starkes magnetisches Moment verschlechtert lokal im Bereich der Leber die für die Spektroskopie nötige große Magnetfeldhomogenität [46]. Dies führte zur Festlegung des Ausschlußkriteriums für Patienten mit vorangegangenen MRT-Untersuchungen mit superparamagnetischen Kontrastmitteln oder einer Hämochromatose.

Beim Vergleich verschiedener Lagerungsvarianten kristallisierte sich die Positionierung im Tomografen mit den Füßen voran in Rückenlage heraus. Derart konnten die Probanden und Patienten am einfachsten positioniert werden und lagen während der langen Meßdauer am bequemsten.

Durch die anfängliche Bildgebung in allen drei Raumebenen war eine gute initiale Orientierung möglich. Mit ihrer Hilfe konnte der Tumor lokalisiert und der Umfang der Patientenumlagerung abgeschätzt werden. Sehr hilfreich war dabei die Möglichkeit, verschiedene Entfernungen innerhalb der Schnittebenen bestimmen zu können.

Gerade bei der jeweils allerersten Untersuchung erforderte die Patientenpositionierung viele Versuche, bis sich der Lebertumor im Zentrum der Spule befand, was die Dauer der gesamten Untersuchung erheblich verlängerte. Bei den nachfolgenden Untersuchungen wurde durch die gespeicherten Bilder die gleiche Positionierung einfacher und schneller gefunden. Besonders bei den Untersuchungen nach den letzten Zyklen konnten sich die Patienten meist selbst sehr gut an

die Position der Spule auf ihnen erinnern. Dies und die erfahrenere Mitarbeit verringerten bei den späteren Kontrollen die Gesamtuntersuchungsdauer.

Die magnetresonanztomografische Bildgebung mit Hilfe der Helmholtzspule erlaubte eine schlechtere Bildqualität, als dies mit der Körperspule möglich war. Ein Einschlußkriterium für die Patienten war daher auch die deutliche Abgrenzung des Lebertumors im nativen MRT.

Zur Dokumentation der spektroskopisch untersuchten Schicht lieferte insbesondere bei den Patientenuntersuchungen die FLASH-Sequenz eine vergleichsweise gute Bildqualität. Diese Sequenz erforderte vom Patienten allerdings, den Atem für mindestens 16 Sekunden anzuhalten. War dies nicht durchführbar, wurde auf die T1-gewichtete Spinechosequenz zurückgegriffen, was jedoch trotz längerer Meßdauer eine vergleichsweise schlechtere Bildqualität bedeutete.

4.3.1 Probandenspektren

Die Probandenuntersuchungen zeigten in den Spektren die für die Leber typischen Merkmale: ein relativ großes PDE-Signal bei wesentlich kleinerem PME-Signal (Tabelle 8) [3]. Bei der gewählten Repetitionszeit von 1000 ms und den entsprechenden Sättigungseffekten ist dies für die Leber charakteristisch [56, 63]. Während der Messungen wurde keine Vergleichsprobe mitgeführt, da die Studie von Anfang an als Verlaufsbeobachtung konzipiert war. Die wesentlichen Veränderungen sollten sich dabei im Verlauf der verschiedenen Quotienten zeigen [90].

Tabelle 8: verschiedene spektroskopische Quotienten normalen Leberparenchyms unterschiedlicher Studien

Studie	TR (ms)	B ₀ (T)	PME/Pi	PME/β	PME/PDE	PDE/β	Pi/β
Bourdel [9]	1000	1,5	-	0,47 ± 0,16	0,26 ± 0,15	2,03 ± 0,72	0,64 ± 0,18
Brinkmann [10]	600	1,5	-	0,5 ± 0,19	-	1,29 ± 0,28	0,84 ± 0,14
Brinkmann [10]	2400	1,5	-	0,73 ± 0,28	-	2,3 ± 0,43	1,17 ± 0,24
Brinkmann [12]	600	1,5	-	0,41 ± 0,13	-	1,32 ± 0,29	0,93 ± 0,15
Brinkmann [13]	600	1,5	-	0,39 ± 0,15	-	1,25 ± 0,28	0,9 ± 0,19
Cox [24]	5000	1,6	-	0,31 ± 0,08	0,21 ± 0,08	1,65 ± 0,44	0,32 ± 0,05
Cox [25]	1000	1,6	-	0,27 ± 0,08	0,24 ± 0,07	1,16 ± 0,3	0,36 ± 0,08
Cox [26]	1000	1,6	-	0,26	0,23	1,1	-
Francis [29]	500	1,5	-	0,35 ± 0,18	-	-	-
Heindel [36]	2000	1,5	-	0,51 ± 0,16	-	2,51 ± 0,48	0,46 ± 0,13
Jalan [42]	5000	1,5	1,2 ± 1,1	0,89 ± 0,6	0,51 ± 1,4	3,9 ± 1,4	0,97 ± 1,6
Menon [52]	5000	1,6	-	0,83	-	3,71	0,95
Menon [53]	5000	1,6	-	0,89	0,23	3,9	0,97
Meyerhoff [55]	1000	2	-	0,4 ± 0,2	-	2,6 ± 1,1	1,1 ± 0,3
Meyerhoff [57]	1000	2	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,2	-	-	-
Oberhaensli [63]	-	1,9	-	0,33 ± 0,08	-	-	0,66 ± 0,12
Oberhaensli [64]	100	1,9	-	0,33 ± 0,03	-	1,1 ± 0,1	0,66 ± 0,04
Oberhaensli [64]	1000	1,9	-	0,43 ± 0,02	-	1,8 ± 0,1	0,72 ± 0,03
Sijens [79]	1000	2	-	0,4 ± 0,07	-	1,24 ± 0,16	0,53 ± 0,07
Sijens [79]	2000 0	2	-	0,48 ± 0,1	-	1,7 ± 0,28	0,54 ± 0,08
Taylor-Robinson [87]	5000	1,5	-	0,85 ± 0,25	0,22 ± 0,06	3,86 ± 0,71	0,86 ± 0,31
eigene Studie	1000	1,5	1,37 ± 0,98	0,45 ± 0,28	0,33 ± 0,16	1,32 ± 0,47	0,42 ± 0,30

Im linken Teil des Spektrums überlappten sich die Peaks für PME, Pi und PDE breitbasig, so daß sie nicht vollständig von einander zu trennen waren [25, 55].

Phosphokreatin wurde in der Leber nicht nachgewiesen [9, 23, 36, 51, 55, 63]. Voxel nahe der Bauchwand beziehungsweise in der Nähe von Muskulatur zeigten jedoch immer Anteile von

Phosphokreatin. Entweder handelte es sich dabei um Regionen in denen sich aufgrund der Atembewegungen auch Anteile der Bauchdecke befanden oder um die Beeinflussung durch umliegende Voxel entsprechend einem Voxel-Bleeding [11, 22, 23, 29, 42, 48, 52, 53, 54, 64, 74, 79, 87, 89, 98, 100].

Im rechten Teil des Spektrums zeigten sich hauptsächlich die Signale von Phosphoratomen in den Phosphatgruppen der Nukleosiddi- und triphosphate [25].

Bei gutem Signalrauschverhältnis konnte die Aufspaltung der NTP-Signale in mehrere Peaks aufgrund der Spin-Spin-Kopplung nachgewiesen werden (Abbildung 2). Die Aufspaltungen im Bereich der Phosphomonoester und -diester beruhen primär nicht auf Kopplung, sondern Überlagerung verschiedener Metabolite. Grundsätzlich kann die Aufspaltung einer Resonanz in mehrere Linien auch von Überlagerungen des Grundrauschens hervorgerufen werden [36].

4.4 Patientenuntersuchungen

4.4.1 prätherapeutische Spektren

In den Patientenspektren wurden prätherapeutisch die charakteristischen Merkmale malignen Gewebes deutlich - erhöhtes PME-Signal bei gleichzeitig verringertem PDE [22, 25, 26, 29, 47, 54, 57, 82]. Ebenfalls zeigte sich bei den Patienten ein PCr-Signal in einigen Voxeln, verursacht durch Einflüsse der Muskulatur und Voxel-Bleeding. Auch in dieser Studie zeigte sich ein schlechteres Signalrauschverhältnis der Patientenspektren im Vergleich zu den Probanden. Dieses scheint nicht allein durch Untersuchungsunterschiede verursacht zu werden, sondern ist charakteristisch für Tumoren [10, 11, 12].

Sowohl die Werte der ermittelten Quotienten für das normale Leberparenchym als auch die der Lebertumoren lagen im Bereich der Werte, die andere Gruppen bereits früher berichtet haben (Tabelle 8, Tabelle 9). Ebenso wie bei Francis et al. und Cox et al. zeigte sich im Histogramm eine Überlappung der Werte des PME/ β -NTP-Quotienten zwischen der Probanden- und Patientengruppe [25, 26, 29]. In einer Arbeit zeigten Cox et al. zusätzlich ein ähnliches Verhalten für die PME/PDE- und PDE/ β -NTP-Quotienten [26].

Tabelle 9: verschiedene spektroskopische Quotienten bei Lebermetastasen und HCC unterschiedlicher Studien

Studie	Tumor	TR (ms)	B ₀ (T)	PME/β	PME/PDE	PDE/β	Pi/β
Brinkmann [10]	Metast.	600	1,5	0,87 ± 0,47	-	1,82 ± 0,67	1,1 ± 0,45
Brinkmann [10]	Metast.	2400	1,5	0,92 ± 0,3	-	1,9 ± 0,54	0,96 ± 0,27
Brinkmann [12]	Metast.	600	1,5	0,67 ± 0,27	-	1,89 ± 0,7	1,15 ± 0,48
Brinkmann [13]	Metast.	600	1,5	0,72 ± 0,25	-	1,68 ± 0,59	1,0 ± 0,39
Cox [25]	HCC	1000	1,6	0,49 ± 0,13	0,48 ± 0,06	1,02 ± 0,34	0,22 ± 0,03
Cox [25]	Metast.	1000	1,6	0,78 ± 0,22	0,98 ± 0,18	0,8 ± 0,19	0,36 ± 0,15
Cox [26]	HCC	1000	1,6	0,67	1,03	0,64	-
Cox [26]	Metast.	1000	1,6	0,54	0,57	0,93	-
Francis [29]	Metast.	500	1,5	1,81 ± 1,9	-	-	-
Francis [29]	HCC	500	1,5	1,39 ± 0,64	-	-	-
eigene Studie	HCC	1000	1,5	0,77 ± 0,4	0,75 ± 0,58	1,45 ± 0,71	0,41 ± 0,23
	Metast.	1000	1,5	0,61 ± 0,28	0,73 ± 0,41	1,1 ± 0,6	0,41 ± 0,17

4.4.2 Unterschiede zwischen verschiedenen Studien

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen sind größer, als die einzelnen Standardabweichungen vermuten lassen. Dies läßt auf erhebliche methodische Unterschiede schließen. In Betracht kommen dabei Unterschiede der Patienten- und Probandenkollektive sowie der Meß- und Auswertungsverfahren [10, 36, 52, 53, 80].

4.4.2.1 Ernährungszustand

Unterschiede in den Leberspektren sind in-vitro und in-vivo für verschiedene Ernährungszustände nachgewiesen worden. Dabei veränderten sich vor allem die Signalintensitäten der Phosphoester und des anorganischen Phosphats [9, 22, 36, 71, 75]. Die Veränderungen zeigten sich am deutlichsten anschließend an eine Nahrungsaufnahme. Brinkmann et al. konnten sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Lebermetastasen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fasten für 3 - 5 Stunden und dem Fasten über Nacht finden [12]. Die Patienten wurden daher ausschließlich nach mehrstündigem Fasten untersucht, um Veränderungen aufgrund der Nahrungsverwertung auszuschließen.

Die Zufuhr verschiedenster Substrate kann die Spektren ebenfalls deutlich verändern [7, 16, 19, 47, 50, 52, 54, 74]. Dies trifft auch für einige Stoffwechselerkrankungen, wie zum Beispiel die Fruktoseintoleranz zu [54, 64].

4.4.2.2 Alter

Das Alter der Patienten hat zusätzlich Einfluß auf die Konzentration der verschiedenen Metabolite [36, 98]. Bourdel-Marchasson et al. fanden bei älteren, lebergesunden Patienten mit chronischem Proteinmangel (Hypalbuminämie) eine Erhöhung des PME/ β -NTP-Quotienten bei Abnahme des PDE/ β -NTP-Quotienten [9].

Weiterhin kann sich im Alter die Grundstruktur des Leberparenchyms verändern wie zum Beispiel beim zirrhotischen Umbau. Dabei kann es zu einem Verlust an Hepatozyten und Ersatz mit Fett und Kollagen kommen. Zusätzliche Veränderungen im Energiestoffwechsel führen zu Konzentrationsänderungen des ATP und des anorganischen Phosphats [55].

4.4.2.3 pH-Wert

Verschiebungen der Resonanz des anorganischen Phosphats sind abhängig vom pH-Wert innerhalb des Meßvolumens. Meyerhoff et al. berechneten für die alkoholische Hepatitis höhere und für die Leberzirrhose niedrigere Werte als pH 7,44 im normalen Leberparenchym [55]. Im Gegensatz dazu fanden Munakata et al. einen verringerten pH-Wert bei Patienten mit milder Leberzirrhose [59]. Andere Studien konnten für verschiedene Lebererkrankungen keinen signifikanten Unterschied feststellen, was mit der geringeren Genauigkeit in klinischen Studien begründet wurde [42, 52, 53, 68, 98]. Für Tumoren wird allgemein ein intrazellulärer pH-Wert von 7,1 - 7,2 angegeben, der sich nicht wesentlich vom normalen Gewebe unterscheidet, da er physiologisch reguliert wird [86].

Die Bestimmung des pH-Wertes erfordert eine sehr große Meßgenauigkeit zur verlässlichen Bewertung. Insbesondere fehlt im Leberparenchym der Peak des Phosphokreatins, der meist als Referenzpunkt verwendet wird. In dieser Studie wurde aufgrund der eingeschränkten Meßgenauigkeit der pH-Wert nicht in die Beurteilung einbezogen.

4.4.2.4 Meßmethoden

Die Unterschiede der einzelnen Meßmethoden sind ebenfalls erheblich. Technische Untersuchungsgegebenheiten wie Magnetfeldstärke, Repetitionszeiten, Lokalisierungsverfahren und der Kern-Overhauser-Effekt sowie Kontrastmittel beeinflussen die spektroskopischen Daten.

4.4.2.4.1 Lokalisierungsverfahren

Die verschiedenen Lokalisierungsverfahren bieten jeweils spezifische Vor- und Nachteile, die sich in den Spektren niederschlagen. Stets bieten sie einen Kompromiß zwischen Lokalisierung und Signalstärke. Gerade bei Oberflächenspulen verhindern die einzelnen Verfahren Kontaminationen durch die umgebende Muskulatur in unterschiedlichem Umfang [11, 27, 50, 51, 53, 55, 64, 76, 84, 87, 89, 90, 93, 98]. Howe et al. verdeutlichten bei Messungen von Rattentumoren den Einfluß verschiedener Lokalisationstechniken (CSI, ISIS, unlokalisiert), Spulencharakteristiken und der Tumorlage auf die Spektren. Eine geringe Beeinflussung durch umliegende Gewebe zeichnete das ISIS-Verfahren aus, allerdings mit unumgänglicher Verringerung des β -NTP-Peaks durch Artefakte aufgrund chemischer Verschiebungen. Das CSI-Verfahren zeigte keine Beeinflussung der Spektrencharakteristik, wohl aber eine Kontamination aus dem umliegenden Muskel [38, 93].

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, daß es zu einer Kontamination des Spektrums auch aus den benachbarten Regionen kommt [22, 76, 79, 93]. Brinkmann et al. demonstrierten einen Anteil bis zu 20 % am Signal durch Bereiche außerhalb des eigentlichen Voxels beziehungsweise aus benachbarten Volumenelementen [11].

4.4.2.4.2 Repetitionszeiten

Die Wahl verschiedener Repetitionszeiten verändert aufgrund des Sättigungseffektes bei langen T1-Zeiten die Signalstärke. Insbesondere ist dies für die Phosphodiester typisch. Die Metabolite in diesem Frequenzbereich haben relativ lange Relaxationszeiten, was bei kurzen Repetitionszeiten zu einer Sättigung und damit einem Signalabfall führt [12, 24, 25, 27, 36, 48, 50, 52, 53, 55, 56, 64, 71, 93, 98]. Sijens et al. zeigten dabei eine signifikante Verringerung des

PDE-Peaks - als die wesentliche Veränderung - mit geringeren Veränderungen der restlichen Resonanzen. Sie empfahlen für klinische Studien eine Repetitionszeit von 20 Sekunden. Weiterhin betrachteten sie die großen Differenzen in den Ergebnissen verschiedener Studien als nicht ausschließlich durch die TR-Unterschiede bedingt [79]. Im Gegensatz dazu fanden Brinkmann et al. beim Vergleich von Spektren mit einer TR von 600 und 2400 ms signifikante Unterschiede nur bei der relativ kurzen Repetitionszeit. Außerdem zeigten sie einen erhöhten PDE/ β -NTP-Quotienten in malignen Leberläsionen bei der sehr kurzen TR von 600 ms [10, 11, 13]. 1998 zeigten Sijens et al., daß die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien nicht nur auf den TR-Unterschieden beruhen, sondern auch auf reproduzierbaren Unterschieden im Nachverarbeitungsprozeß [80].

Definitive Messungen der einzelnen T1-Zeiten sind durchführbar, erfordern aber einen enormen zeitlichen Aufwand, der klinisch nicht akzeptabel ist [53, 71, 98]. Mit den entsprechenden Werten können bei einer gegebenen Repetitionszeit Korrekturfaktoren berechnet werden. Verschiedene Studien nutzten unterschiedliche Ansätze, um auch ohne aufwendige Analysen eine Korrektur durchzuführen [48, 52, 53, 55, 56, 59, 64].

4.4.2.4.3 Magnetfeld

Die Stärke und Homogenität des Magnetfeldes haben Einfluß auf die Signalintensität, die Auflösung und das Signalrauschverhältnis, also Größen mit unmittelbarem oder mittelbarem Einfluß auf die spektroskopischen Ergebnisse [51, 52, 53, 87]. So konnten Bates et al. eine dramatische Verringerung des PDE-Signals in Rattenlebern bei 8,5 T im Vergleich zu 2,35 T dokumentieren, die sie auf den Anteil der Membranphospholipide zurückführten [3].

4.4.2.4.4 Kern-Overhauser-Effekt

Durch die Nutzung des Kern-Overhauser-Effekts läßt sich die Signalintensität verbessern. Dabei erfolgt die Verstärkung der einzelnen Signale nicht gleichmäßig, sondern ist abhängig vom Signal und dem Gewebe [74, 100]. Li et al. konnten zeigen, daß sich dadurch besonders die Signale der Phosphomono- und diester verstärken bei gleichzeitig verbesserter spektraler Auflösung. Die NTP-Signale wurden kaum verändert [48].

Diese Technik der Magnetisierungsübertragung von den Protonen auf die Phosphorkerne erfordert jedoch die technische Aufrüstung eines zweiten Kanals für das ^1H -Spulensystem, der nur sehr selten in klinischen Geräten installiert ist [74].

4.4.2.4.5 Kontrastmittel

Die Relaxationszeiten lassen sich durch paramagnetische Kontrastmittel verkürzen. Wie Bauer et al. zeigten, sind Effekte nur für Gadoliniumverbindungen zu erwarten, die auch in Kontakt zu den phosphorhaltigen Molekülen der Leber treten können. Dies wurde nur für das intrazelluläre Gd-EOB-DTPA im Gegensatz zum extrazellulären Gd-DTPA nachgewiesen [4]. Eine Verbesserung der ^{31}P -Leberspektren ist möglich, würde aber den Vorteil der Nichtinvasivität der Spektroskopie negieren.

Leberspezifische superparamagnetische Kontrastmittel reichern sich im retikuloendothelialen System an und verschlechtern mit ihrem magnetischen Moment die lokale Magnetfeldhomogenität. Dies führte in dieser Studie zum Ausschluß von Patienten, die vorher mit solchen eisenhaltigen Kontrastmitteln untersucht wurden. Le Duc et al. untersuchten diesen Effekt am Beispiel des AMI227-Sinerem[®]. Konzentrationsabhängig verschob sich das Spektrum und die einzelnen Peaks wurden kleiner und breiter. Auch nach Spülung der Leber hielten die Veränderungen des Spektrums an, da die Partikel in die Leberzellen aufgenommen wurden [46].

4.4.2.5 Auswertungsverfahren

Die hohen Standardabweichungen insbesondere der Resonanzen im Bereich von -8 bis 0 ppm des Spektrums können auch auf die höhere Ungenauigkeit bei der Flächenbestimmung in diesem Abschnitt zurückgeführt werden. Durch die starke Überlappung und Verschmelzung der Resonanzen ergeben sich erhebliche Toleranzen dieser Werte [36]. Grundsätzlich beeinflussen die verschiedenen Methoden zur Basislinienkorrektur, Phasenkorrektur, Filterung deutlich das Aussehen des Spektrums [13, 22, 25, 39, 55, 56, 80]. Die Nachbearbeitung und Auswertung sind, wenn überhaupt, nur halbautomatisch möglich, was Einflüsse des Auswertenden bedingt [8, 13, 24, 55, 90]. In einem multizentrischen Vergleich der Auswertung von gleichen Rohdaten wurde deutlich, daß die systematischen Fehler teils größer waren als die statistischen [5].

Der Vergleich und die Interpretation von spektroskopischen Ergebnissen ist folglich nur innerhalb einer Studie bei gleichen Untersuchungs- und Auswertungsbedingungen sinnvoll. Der quantitative Vergleich zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen ist nur unter Berücksichtigung vieler Voraussetzungen möglich [5, 10, 11, 25, 29, 53, 54, 55, 98]. Die qualitativen Ergebnisse sind wesentlich unabhängiger zu vergleichen [36, 78].

4.5 Transarterielle Chemoembolisation

Aktuell wird kontrovers über die Wertigkeit der transarteriellen Chemoembolisation diskutiert. Einige Studien konnten keinen Überlebensvorteil gegenüber der systemischen Therapie zeigen. Dabei wurden sowohl die transarterielle Chemoembolisation als auch die transarterielle Embolisation verglichen [15, 33, 67]. Zwar wurde jedesmal ein deutliches Ansprechen des Tumors mit Nekrosen und Größenreduktion dokumentiert, aber im Therapieverlauf ergab sich kein Überlebensvorteil. Bruix et al. konnten in ihrer großen Studie mit transarterieller Embolisation lediglich ein späteres Auftreten der Tumorprogression feststellen. Alle anderen Parameter neben dem Überleben wie Komplikationshäufigkeit, Allgemeinzustand und Metastasierung waren nicht verschieden zur Kontrollgruppe. Verschiedenste Erklärungsansätze wurden vorgeschlagen. Wie zum Beispiel die iatrogene Selektion der undifferenzierten Anteile des Tumors, die längerfristig den Effekt der initialen Größenreduktion aufwiegt [15]. Von Okada wurde angemerkt, daß in den Studien sehr verschiedene Stadien und Therapieverfahren verglichen wurden. Nur größere Studien mit sehr genauer Einstufung der Patienten sollten in Untergruppen den Überlebensvorteil belegen können [1, 33, 65]. Die wiederholte präoperative Anwendung der TACE verlängert nach der Hepatektomie den tumorfreien Zeitraum deutlich [106].

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Kombination von perkutanen Verfahren mit der TACE bessere Ergebnisse erzielen kann als das perkutane Verfahren allein [44, 104].

Sowohl das hepatozelluläre Karzinom als auch Lebermetastasen unterscheiden sich in ihrem Aufbau, Stoffwechsel und ihrer Blutversorgung von normalem Lebergewebe. Die vorrangige Versorgung aus Ästen der A. hepatica gestattet bei der Embolisation die Schonung des normalen Leberparenchyms, welches einen Großteil seiner Blutversorgung über Äste der Pfortader erhält [21, 30, 31, 32, 40, 91, 102].

Die Applikation von Zytostatika und die Embolisation der versorgenden Arterien während der TACE verringert den Sauerstoff- und Energiegehalt des Gewebes.

Die applizierten Mikrosphären und das Lipiodol verschließen kleine Gefäße je nach Größe ihres mittleren Durchmessers. Dieser abschließende Verschuß verringert die Auswaschung der applizierten Chemotherapeutika [21, 40, 91]. Die Partikel lösen sich jedoch nach einiger Zeit wieder auf [30, 65, 83]. Die Wiederherstellung des Blutflusses und Neueinsprossung von Gefäßen verhindern eine komplette Nekrose des abhängigen Gewebes. Weiterhin wird dadurch die Anlage neuer Blutgefäße verhindert, die keine weiteren Embolisationen erlauben würden [76].

4.6 Spektroskopische Ergebnisse

Die spektroskopischen Untersuchungen der Lebertumoren zeigten einen erhöhten PME-Peak und einen verringerten PDE-Peak mit entsprechend erhöhten PME/ β -NTP- und PME/PDE-Quotienten sowie Verringerung des PDE/ β -NTP-Quotienten (Tabelle 9). Dies sind ein typische Befunde für maligne Gewebe, die von verschiedensten Arbeitsgruppen beschrieben wurden [10, 11, 12, 13, 22, 24, 25, 29, 57, 63, 74, 81, 82, 89]. Eine Erhöhung des PME ist typisch für Tumorzellen während ihrer Wachstumsphase, in der sie besonders viele Ausgangsstoffe der Phospholipidsynthese benötigen. Generell deutet dies auf eine vermehrte Zellmembransynthese beziehungsweise einen erhöhten Zellumsatz hin [11, 25, 36, 42, 53, 81, 87, 98]. Cox et al. wiesen in-vitro eine deutliche Erhöhung der Resonanzen des Phosphorylethanolamins und -cholins nach. Gleichzeitig zeigte sich in den Tumoren eine Verringerung des Glycero-phosphorylethanolamins und -cholins [26]. Im Tiermodell beobachteten Thomas et al. eine positive Korrelation des PME/PDE-Quotienten bei zunehmender Infiltration der Mausleber durch ein Lymphom [89].

Erhöhtes PME beziehungsweise PME/ β -NTP wurde jedoch nicht nur in Lebertumoren, sondern auch bei verschiedenen anderen Lebererkrankungen, wie malignen Lymphomen, Hepatitiden, Zirrhose, Budd-Chiari- und Caroli-Syndrom, nachgewiesen [9, 10, 19, 22, 24, 25, 36, 42, 47, 52, 54, 55, 59, 68, 87, 89, 98]. In einer Studie mit 85 Leberzirrhosepatienten fanden Menon et al. unter anderem einen erhöhten PME/ β -NTP-Quotienten, der auch mit der Verschlechterung der Leberfunktion korrelierte. Zusätzlich zeigten sie signifikante spektroskopische Unterschiede für einzelne Ätiologien der Zirrhose [53]. Tumorpatienten ohne Leberbeteiligung und mit

Gewichtsverlust zeigten im Gegensatz zu Patienten ohne Gewichtsverlust in einer Studie von Dagnelie et al. eine erhöhte PME-Konzentration und eine Verringerung des PDE. Für die Zunahme des PME wurde vorrangig eine starke Erhöhung der Konzentration der Zuckerphosphate verantwortlich gemacht. In der Leber dieser Patienten zeigten sich deutliche Veränderungen mit einem erhöhten Glukoseumsatz und einer verstärkten Gluconeogenese [27].

In nekrotischen Tumorarealen und bei Zellen mit vermehrtem Umsatz von Membranlipiden sind erhöhte Konzentrationen von GPE und GPC nachgewiesen worden. Diese verursachen im Spektrum einen vergrößerten PDE-Peak [10, 25, 54, 57, 81, 88].

Die Verringerung der Oxygenierung führt zu einer verringerten Synthese, beziehungsweise vermehrtem Abbau von ATP, bei Konzentrationszunahme von ADP und anorganischem Phosphat. Die Zunahme des anorganischen Phosphats ist Ausdruck des reduzierten Energiestoffwechsels der Zellen beziehungsweise des Zelluntergangs [2, 36, 82]. Abgestorbene Zellen zeigen im Spektrum nur noch das Pi-Signal [62]. In-vitro zeigten Adams et al., daß es nach einer Unterbindung der Blutzufuhr rasch zu einer Abnahme des Sauerstoffgehaltes und einer Zunahme des anorganischen Phosphats kommt [2].

Nach der transarteriellen Chemoembolisation zeigte sich ein erhöhter Pi-Peak. Durchschnittlich stieg der Pi/ β -NTP Quotient um 191,4 %, wozu auch die Verringerung des β -NTP-Peaks nach Therapie beitrug [25, 54, 63, 76]. Die verringerte ATP-Syntheseleistung führt zu einer Abnahme der NTP-Peaks. Am deutlichsten wurde diese Abnahme beim β -NTP-Peak, der sich durchschnittlich um 19,1 % verringerte, bei Abnahme aller NTP-Peaks um nur 4,3 %. Im Gegensatz zum γ - und α -NTP-Peak beruht der β -NTP-Peak zum größten Teil auf Signalen des ATP und reagiert daher am empfindlichsten auf Veränderungen des Energiestoffwechsels [25]. Schilling et al. zeigten in zwei HCC eine Abnahme des β -NTP innerhalb von 24 Stunden nach TACE um durchschnittlich 23 %. In diesem Zeitraum nahm das anorganische Phosphat um 260 % zu [76].

Phosphorylcholin und Phosphorylethanolamin sind zwei wesentliche Signalbestandteile des PME-Peaks. Sie sind Grundbausteine für die Synthese der Zellmembranen [9, 10, 11, 25, 26, 42, 45, 54, 55, 81, 87, 88, 98]. Beim Abbau von Membranen wiederum entstehen unter anderem Glycerophosphorylcholin und Glycerophosphorylethanolamin aus Makromolekülen der Lipiddoppelschicht. Diese beiden Moleküle tragen wesentlich zum Phosphodiester-signal bei [3, 25, 26, 54, 76, 81, 87].

Veränderungen der PME- und PDE- Konzentrationen kennzeichnen Änderungen der biologischen Aktivität des Gewebes bei gestörtem Membranmetabolismus [26]. Eine Verringerung der Phosphomonoester bei gleichzeitiger Erhöhung der Phosphodiester gilt als Zeichen des Membranabbaus beziehungsweise der verringerten Synthese [81]. Bei einem Rückgang des PME- und Zunahme des PDE-Peaks und den entsprechenden Veränderungen der abgeleiteten Quotienten wird dies als Therapieansprechen gewertet werden [25, 45, 54, 57, 76, 82, 88].

Im Verlauf von Wochen nach der Embolisation werden die akuten Veränderungen abgeschwächt und teilweise wieder normalisiert. Insbesondere die Parameter des Energiestoffwechsels zeigen eine rasche Normalisierungstendenz. Das anorganische Phosphat verringert sich und insbesondere der β -NTP-Peak steigt wieder an [57]. Aufgrund der umfangreichen Blutversorgung der Leber kommt es nicht zu einer raschen und vollständigen Nekrose nach Chemoembolisation. Die Okklusion ist nicht irreversibel, da die Partikel sich auflösen können oder fortgeschwemmt werden. Die Schonung des normalen, portal versorgten Parenchyms ermöglicht besonders im Tumorrandbereich ein vermehrtes Überleben der Tumorzellen. Von dort aus können auch neue arterielle Gefäße in den Tumor einsprossen [104]. Im interindividuellen Vergleich zeigten sich große Standardabweichungen, wie dies auch schon zum Beispiel von Cox et al. berichtet wurde [9, 16, 25, 55, 71]. Deshalb stützte sich die Therapiebeurteilung wesentlich auf den intraindividuellen Verlauf der einzelnen Peaks und Quotienten [76].

Spektroskopisch ließ sich prätherapeutisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der primären und sekundären Lebertumoren zeigen. Die Magnetresonanztomographie konnte nicht zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen der malignen Lebertumoren genutzt werden. Eine Unterscheidung zwischen malignem und gesundem Gewebe war jedoch möglich [13, 26, 29, 36, 81]. Sie ist dennoch im Bereich der malignen Lebertumoren nicht zur Differentialdiagnose geeignet [10, 25, 26, 29, 36]. Die Hypothese arttypischer Tumorspektren wird von einigen Autoren grundsätzlich bestritten. Die Unterschiede zwischen verschiedenen Tumoren beruhen mehr auf Unterschieden der Größe und des Tumorstadiums [62, 78, 81]. Der intraindividuelle Verlauf unter Therapie zeigte aber typische Veränderungen, mit denen sich Aussagen über den Therapieerfolg treffen ließen.

4.7 Quotientenverläufe

Tabelle 10: relative Quotientenveränderungen aller Patienten nach TACE

	PME/Pi	PME/β	PME/PDE	PDE/β	Pi/β
Mittelwert	19,5%	77,9%	54,1%	59,3%	191,9%
SD	109,5%	128,8%	147,3%	104,2%	389,4%

Generell zeigte sich eine sehr große interindividuelle Variabilität bei den verschiedenen Quotienten, erkennbar an den Standardabweichungen. Dies führt zu einer Überlappung der einzelnen spektroskopischen Werte (Tabelle 10) [25]. Für die Patienten wurde daher der individuelle Verlauf der einzelnen Quotienten ausgewertet und beurteilt. Es kristallisierten sich dabei drei typische Muster im Verlauf der Zyklen heraus.

Die erste Patientengruppe zeigte einen verringerten PME bei erhöhtem PDE mit Verringerung des PME/ β -NTP und PME/PDE Quotienten bei Verringerung des PDE/ β -NTP Quotienten. Einige Patienten zeigten diese Veränderungen bereits kurz nach der TACE und während der Spätkontrolle. Bei anderen Patienten konnten diese Veränderungen jeweils erst vor dem nächsten Zyklus nachgewiesen werden. Das Verhalten dieser beiden Gruppen wurde als Therapieerfolg gewertet [25, 54, 57].

Alle Patienten mit einer Tumorgrößenreduktion um mindestens 50 % zeigten derartige spektroskopische Zeichen des Therapieansprechens. Patienten mit einer sehr homogenen und kompletten Lipiodoleinlagerung im Tumor zeigten häufiger spektroskopische Zeichen des Therapieerfolges.

Als Nichtansprechen auf die Therapie wurde ein Verlauf gewertet, wenn es zu keiner Verringerung der Phosphomonoester kam. Die Patienten der dritten Gruppe zeigten ein konstanten oder ansteigenden PME/ β -NTP-Quotienten in der frühen und späten Kontrolluntersuchung. Die Phosphodiester verhielten sich gegensätzlich und zeigten eine abfallende Tendenz. Ansteigen des PME und Abfallen des PDE sind Merkmale malignen Gewebes und sprechen für ein Fortschreiten der Tumorerkrankung im Sinne eines Therapieversagens.

Alle Patienten mit einer Tumorprogression in der Untersuchungsregion zeigten im Verlauf die spektroskopischen Zeichen des Therapieversagens. Dies wurde zumeist besonders an einer Zunahme des PME-Peaks deutlich. Eine geringe Einlagerung des Lipiodols beziehungsweise rasche Entspeicherung im Verlauf wurde sehr oft bei einem Therapieversagen beobachtet.

4.8 Ausblick

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Magnetresonanzspektroskopie ermöglichen die Gewinnung von aussagekräftigen ^{31}P -Spektren der Leber. Dies ist allerdings mit einem hohen materiellen, personellen und zeitlichen Aufwand verbunden. Zusätzlich müssen die Patienten einige Voraussetzungen erfüllen, die es nicht gestatten, diese Methode bei jedem Patienten anzuwenden. Insbesondere im Bereich der Onkologie stellt eine Untersuchungsdauer von mehr als einer Stunde oft eine zu große Anforderung an den Patienten [25, 53, 55]. Viele verschiedene Verfahren bei der Untersuchung und Auswertung verhindern zudem den direkten Vergleich unterschiedlicher Studien miteinander.

Die MRS hat daher noch keine Bedeutung in der klinischen Routinediagnostik erreicht. Sie ist weniger für die Diagnostik geeignet als zur Therapiekontrolle, da sie sehr sensitiv auf Veränderungen des Energiestoffwechsels reagiert. Die ^{31}P -Spektroskopie ermöglicht im Rahmen von Studien einen besseren Einblick in Veränderungen während und nach transarterieller Chemoembolisation der Leber. Eine Größenreduktion des Tumors kann erst nach einigen Wochen im Rahmen der Bildgebung nachgewiesen werden. Die MRS kann schon kurz nach der Embolisation Ansprechen und Nichtansprechen unterscheiden. Auch im langfristigen Verlauf sind Veränderungen eher erkennbar.

Zukünftige Verbesserungen der Magnetresonanztomografie und –spektroskopie werden eine schnellere Durchführung der MRS ermöglichen. Grundsätzlich verringert sich aber mit der gewünschten Verkleinerung des selektiven Untersuchungsvolumens auch die Anzahl der darin enthaltenen Phosphoratome, die zum Signal beitragen können. Mit empfindlicheren Spulensystemen verbessert sich das Signalrauschverhältnis, weshalb sich gleichwertige Spektren in kürzerer Zeit gewinnen lassen. Eine größere Magnetfeldstärke trägt ebenso dazu bei; die Stärke ist aber bei der Anwendung am Menschen auf 2 Tesla beschränkt. Durch Nutzung des Kern-Overhauser-Effekts kann zusätzlich die spektrale Auflösung erhöht werden.

Die Qualität der Auswertung steigt mit der Verbesserung der gewonnen Spektren. Sowohl eine bessere spektrale Auflösung als auch ein größeres Signalrauschverhältnis führen zu einer zunehmenden Genauigkeit der Auswertung. Weiterentwickelte Computerprogramme können durch Automatismen bei der Signalauswertung die Untersucherabhängigkeit verringern, was die gewonnenen Daten reproduzierbarer macht.

Bei Beachtung und Einhaltung der Rahmenbedingungen sowie konstanter Durchführung und Einhaltung der Untersuchungsbedingungen als auch der Auswertungsverfahren, hat die Methode einen hohen Stellenwert in der Grundlagenforschung und gegebenenfalls in der klinischen Routine.

5 Zusammenfassung

Maligne Lebertumoren gehören weltweit zu den häufigsten Krebsarten mit regional sehr unterschiedlichen Inzidenzen. Als wesentlicher Risikofaktor für das hepatozelluläre Karzinom gilt die durch das Hepatitis-B- oder C-Virus verursachte Leberzirrhose. Bei insgesamt geringerer Inzidenz in Europa und Nordamerika gilt dort der Alkohol als Hauptursache für den zirrhotischen Umbau der Leber. Bei der Mehrzahl aller Krebspatienten können im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen gefunden werden. Insbesondere bei malignen Darmerkrankungen fungiert die Leber als erster Metastasenfilter. Da die Patienten nach Diagnosestellung durchschnittlich nur wenige Monate überleben, gilt die Prognose als sehr schlecht.

Für die Therapie der malignen Lebertumoren stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung. Die chirurgische Resektion oder die Lebertransplantation werden unter kurativen Gesichtspunkten eingesetzt und gestatten dann die höchsten Überlebensraten. Wegen der sehr unspezifischen Symptome und des deshalb oft fortgeschrittenen Stadiums bei Diagnose sind weniger als ein Drittel aller Patienten überhaupt operabel.

Unter den palliativen Therapieverfahren hat die transarterielle Chemoembolisation einen sehr hohen Stellenwert. Mit ihr lassen sich eine Verkleinerung der Tumoren und eine Verlängerung des Überlebens erreichen. Zweifelsfrei konnte dies bisher jedoch noch nicht für alle Patientengruppen nachgewiesen werden. Bei kleinen primären Tumoren beziehungsweise nur einzelnen Metastasen können lokale Therapien, wie die perkutane Alkoholinjektion oder die Laserinduzierte Thermotherapie, sehr gute Resultate erzielen.

In der klinischen Routine wird die TACE mittels nativer Computertomografien kontrolliert. Das zur Embolisation verwendete jodhaltige Lipiodol reichert sich selektiv in primären und sekundären Lebertumoren an. Eine homogene und starke Anreicherung spricht für eine gute Einlagerung im Embolisationsgebiet. Der Therapieerfolg wird über eine Verkleinerung der Tumorgöße beurteilt. Die bildgebenden Verfahren können derartige Veränderungen jedoch erst nach einigen Wochen dokumentieren.

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht in-vivo einen Einblick in den zellulären Energie- und Membranstoffwechsel. Klinisch können wenige Stunden nach der Therapie Veränderungen der Tumorbiologie dokumentiert werden.

Das Chemical-Shift-Imaging-Verfahren liefert aus mehreren Voxeln einer transversalen Schicht der Leber ^{31}P -Spektren. Im Nachverarbeitungsprozeß kann dabei die Position der Voxelmatrix nachträglich verändert werden. Mit einer Messung lassen sich so Spektren verschiedener Leberabschnitte gewinnen. Helmholtzspulen bieten den Vorteil eines hohen Signalrauschverhältnisses aufgrund ihrer Nähe zur Untersuchungsregion bei einer ausreichenden Empfindlichkeit auch in tieferen Regionen des Meßvolumens.

Maligne Gewebe zeigen im Phosphorspektrum typischerweise einen erhöhten Signalpeak der Phosphomonoester und einen verringerten Phosphodiester-Peak. Die ^{31}P -MRS kann daher zwischen gesundem und malignem Gewebe unterscheiden, eignet sich aber nicht für die Differentialdiagnose maligner Tumore.

Im Rahmen onkologischer Fragestellungen kommt es weniger auf die genauen Konzentrationen der Phosphormetabolite als vielmehr auf deren Veränderungen während des Therapiezyklus an. Besondere Beachtung finden dabei die Quotienten der Phosphomono- und diester. Eine Verringerung der PME bei Zunahme der PDE wird als Therapieansprechen gewertet. Bei gleichbleibendem oder gegenteiligem Verlauf der Quotienten muß von einem Nichtansprechen ausgegangen werden.

Die spektroskopischen Ergebnisse der acht Probanden zeigten für die Leber typische Spektren mit kleinem PME-Peak bei relativ großem PDE-Signal. Die Werte der einzelnen Quotienten lagen im Rahmen der publizierten Werte anderer Arbeitsgruppen. Beim Vergleich der Werte für die Lebertumoren ergaben sich große Unterschiede zwischen den einzelnen publizierten Studien und Arbeitsgruppen. Die spektroskopischen Meß- und Auswertungsverfahren unterscheiden sich zum Teil erheblich. Verschiedenste Faktoren, wie zum Beispiel Magnetfeldstärke, Repetitionszeit und Lokalisierungsverfahren, beeinflussen entscheidend das Aussehen der Spektren und damit die Ergebnisse. Ein quantitativer Vergleich der einzelnen Studien ist nur unter Berücksichtigung vieler Parameter sinnvoll. Qualitative Aussagen lassen sich hingegen besser übertragen.

Prätherapeutisch zeigten die verschiedenen Lebertumoren typische Merkmale malignen Gewebes: einen vergrößerten PME-Peak bei gleichzeitiger Verringerung des PDE-Peaks. Eine Differenzierung zwischen den primären und sekundären Tumoren war spektroskopisch nicht möglich.

Im Verlauf der dreimaligen TACE wurden die Patienten jeweils vor und nach den einzelnen Interventionen untersucht. Posttherapeutisch zeigte sich ein deutlicher Anstieg des anorganischen Phosphats bei Abfall vor allem des β -NTP-Signals. Durch die Applikation von Zytostatika mit anschließendem arteriellen Gefäßverschluß wurde die Substratzufuhr zum Tumor gedrosselt. Die verringerte Oxygenierung führte zu einer verminderten Synthese beziehungsweise zum vermehrten Abbau von ATP bei gleichzeitiger Zunahme des anorganischen Phosphats. Spektroskopisch konnte diese Verminderung des Energiestoffwechsels jeweils direkt nach der TACE dokumentiert werden. Während des sechswöchigen Intervalls normalisierten sich die Parameter vor der nächsten Intervention wieder.

Im Verlauf der Quotienten kristallisierten sich drei Patientengruppen heraus. Direkt posttherapeutisch zeigte die erste Gruppe eine Verringerung des PME-Peaks und Zunahme des PDE-Peaks bei entsprechenden Veränderungen der Quotienten. Nach 6 Wochen zeigten sich diese Werte nur geringfügig verändert mit unveränderter Tendenz. Bei einer weiteren Patientengruppe zeigten sich diese Veränderungen erst in der Kontrolluntersuchung vor der nächsten TACE bei nur geringen Veränderungen direkt nach der Intervention. Das Verhalten beider Gruppen wurde als Therapieansprechen gewertet. Das Signal der Phosphomonoester wird unter anderem von phosphathaltigen Vorstufen der Zellmembransynthese verursacht. Am PDE-Signal hingegen sind Abbauprodukte der Membranen beteiligt. Bei verringerter biologischer Aktivität beziehungsweise beim Zelluntergang nimmt daher das PME-Signal ab und der PDE-Peak wird größer. Alle Patienten mit einer Tumolvolumenreduktion um mehr als 50 % im Verlauf der Therapie und der Großteil der Patienten mit einer Lipidoleinlagerung in mehr als 75 % des Tumolvolumens konnten dieser Gruppe zugeordnet werden.

Als Nichtansprechen wurde der Quotientenverlauf der dritten Patientengruppe gewertet. Diese Patienten zeigten nach der Intervention nur geringe Veränderungen der Phosphoesterpeaks. Im Intervall nahm der PME/ β -NTP-Quotient zu und der PDE/ β -NTP-Quotient nahm ab. Biologisch besonders aktives Gewebe zeichnet sich durch eine gesteigerte Zellmembransynthese und einen verringerten Membranabbau aus. Ein weiterer Anstieg des bei malignen Geweben erhöhten PME/ β -NTP-Quotienten muß daher als fortgesetztes Tumorwachstum trotz Therapie bewertet werden.

Patienten mit einer deutlichen Tumorprogression zeigten ausnahmslos das für diese Gruppe typische Verhalten der spektroskopischen Parameter. Die spektroskopischen Zeichen des

Nichtansprechens waren für die Mehrheit der Patienten mit einer geringen Lipiodoleinlagerung im Tumor beziehungsweise einer raschen Entspeicherung typisch.

Das in dieser Studie eingesetzte ^{31}P -2D-CSI-Verfahren gestattet die Gewinnung von Phosphorspektren der Leber. Im Verlauf der wiederholten transarteriellen Chemoembolisation liefert es einen nichtinvasiven Einblick in den zellulären Energie- und Membranstoffwechsel.

Therapieansprechen und -versagen zeigen während des Therapiezyklus unterschiedliche Quotientenverläufe. Die MRS kann früher als die klinische Routinediagnostik eine Aussage über das Therapieansprechen treffen. Für den Patienten ergibt sich durch Vermeidung einer ineffektiven Therapie eine Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Nebenwirkungen. Bei nachgewiesenem Ansprechen hingegen profitiert der Patient dann durch die wiederholte Anwendung der TACE mehrfach.

Eine deutliche Größenreduktion als auch eine homogene und dauerhafte Lipiodoleinlagerung im Tumor gehen zuverlässig mit einem spektroskopischen Therapieansprechen einher.

Therapieversagen oder eine Tumorprogression im Verlauf lassen sich spektroskopisch nachweisen. Schwierig bleibt die Zuordnung der Patienten mit uneinheitlichen Quotientenverläufen. Weitere umfangreichere Studien sollten in dieser Gruppe eine bessere und frühere Zuordnung ermöglichen.

Der hohe personelle, technische und zeitliche Aufwand für die Spektroskopie verhindert bisher den klinischen Routineeinsatz dieses Verfahrens. Zukünftige, kürzere Untersuchungszeiten und eine automatisierte, standardisierte Auswertung ermöglichen einen häufigeren Einsatz mit besserer Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Im Rahmen der klinischen Forschung, insbesondere in der onkologischen Therapiekontrolle, hat die MRS heute einen großen Stellenwert.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Achenbach T, Seifert JK, Pitton MB, Schunk K, Junginger T: Chemoembolization for primary liver cancer, *EJSO* 2002; 28: 37-41
- 2 Adams GE, Bremner JCM, Stratford IJ, Wood PJ: Can ^{31}P magnetic resonance spectroscopy measurements of changes in experimental tumor metabolism be related to modification of oxygenation status?, *BJR Supl.* 1992; 24: 137-141
- 3 Bates TE, Williams SR, Gadian DG: Phosphodiesterases in the liver: the effect of field strength on the ^{31}P signal, *Magn Reson Med* 1989; 12: 145-150
- 4 Bauer H, Negishi C, Weinmann HJ: Influence of gadolinium chelates on phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the liver, *Invest Radiol* 1994; 29,8: 752-757
- 5 de Beer R, Bachert-Baumann P, Bovée WMMJ, Cady E, Chambron J, Dommissie R, van Echteld CJA, Mathur-de Vre R, Williams SR: Quality assessment in in vivo NMR spectroscopy: VI Multicentre quantification of MRS test signals, *Magn Reson Imaging* 1995; 13,1: 169-176
- 6 Bismuth H, Fecteau A: Kombinationstherapie in der Onkologie – das hepatozelluläre Karzinom, *Chirurg* 1998; 69: 360-365
- 7 Boesch C, Elsing C, Wegmüller H, Felblinger J, Vock P, Reichen J: Effect of ethanol and fructose on liver metabolism: a dynamic ^{31}P phosphorus magnetic resonance spectroscopy study in normal volunteers, *Magn Reson Imaging* 1997; 15,9: 1067-1077
- 8 van den Boogaart A, Howe FA, Rodrigues LM, Stubbs M, Griffiths JR: In vivo ^{31}P MRS: absolute concentrations, signal-to-noise and prior knowledge, *NMR Biomed* 1995; 8: 87-93
- 9 Bourdel-Marchasson I, Biran M, Thiaudière, Delalande C, Decamps A, Manciet G, Canoni P: ^{31}P magnetic resonance spectroscopy of human liver in elderly patients: changes according to nutritional status and inflammatory state, *Metabolism* 1996; 45,9: 1059-1061
- 10 Brinkmann G, Melchert UH, Lalk G, Heller M: ^{31}P -MR-Spektroskopie von Lebererkrankungen unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Pulswiederholungszeiten, *Fortschr. Röntgenstr.* 1993; 159,5: 412-418

- 11 Brinkmann G, Melchert UH, Emde L, Wolf H, Muhle C, Brossmann J, Reuter M, Heller M:
In vivo P-31-MR-spectroscopy of focal hepatic lesions: Effectiveness of tumor detection
in clinical practice and experimental studies of surface coil characteristics and
localization technique, *Invest Radiol* 1995; 30,1: 56-63
- 12 Brinkmann G, Melchert UH, Muhle C, Brossmann J, Link J, Reuter M, Heller M: Influence
of different fasting periods on P-31-MR-spectroscopy of the liver in normals and patients
with liver metastases, *Eur Radiology* 1996; 6: 62-65
- 13 Brinkmann G, Melchert UH, Lalk G, Emde L, Link J, Muhle C, Steffens JC, Heller M: The
total entropy for evaluating ³¹P-magnetic resonance spectra of the liver in healthy
volunteers and patients with metastases, *Invest Radiol* 1997; 32,2: 100-104
- 14 Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K: NMR chemical shift imaging in three dimensions, *Proc
Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3523-3526
- 15 Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MDC, Vilana R, Rodes J:
Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced
hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution,
Hepatology 1998; 27,6: 1578-1583
- 16 Buchli R, Meier D, Martin E, Boesiger P: Assesment of absolute metabolite concentrations
in human tissue by ³¹P MRS in vivo. Part II: muscle, liver, kidney, *Magn Reson Med*
1994; 32: 453-458
- 17 Castrucci M, Sironi S, de Cobelli F, Salvioni M, del Maschio A: Plain and gadolinium-
DTPA-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma treated with transarterial
chemoembolization, *Abdom Imaging* 1996; 21: 488-494
- 18 Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL: A prospective study regarding the
complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with
hepatocellular carcinoma, *Cancer* 2002; 94,6: 1747-1752
- 19 Changani KK, Jalan R, Cox IJ, Ala-Korpela M, Bhakoo K, Taylor-Robinson SD, Bell JD:
Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo 31-
phosphorus magnetic resonance spectroscopy, *Gut* 2001; 49: 557-564
- 20 Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, Lee HS, Kim CY, Han MC:
Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated

- nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings, *Radiology* 1992; 182,3: 709-713
- 21 Chung JW: Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma, *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1236-1241
 - 22 Cox IJ, Sargentoni J, Calam J, Bryant DJ, Iles RA: Four-dimensional phosphorus-31 chemical shift imaging of carcinoid metastases in the liver, *NMR Biomed* 1988; 1,1: 56-60
 - 23 Cox IJ, Bryant DJ, Collins AG, George P, Harman RR, Hall AS, Hodgson HJF, Khenia S, McArthur P, Spencer DH, Young IR: Four-dimensional chemical shift MR imaging of phosphorus metabolites of normal and diseased human liver, *J Comp Assist Tom* 1988; 12,3: 369-376
 - 24 Cox IJ, Coutts GA, Gadian DG, Ghosh P, Sargentoni J, Young IR: Saturation effects in phosphorus-31 magnetic resonance spectra of the human liver, *Magn Reson Med* 1991; 17: 53-61
 - 25 Cox IJ, Menon DK, Sargentoni J, Bryant DJ, Collins AG, Coutts GA, Iles RA, Bell JD, Benjamin IS, Gilbey S, Hodgson HJF, Morgan MY: Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the human liver using chemical shift imaging techniques, *J Hepatology* 1992; 14: 265-275
 - 26 Cox IJ, Bell JD, Peden CJ, Iles RA, Foster CS, Watanapa P, Williamson RCN: In vivo and in vitro ³¹P magnetic resonance spectroscopy of focal hepatic malignancies, *NMR Biomed* 1992; 5: 114-120
 - 27 Dagnelie PC, Sijens PE, Kraus DJA, Planting AST, van Dijk P: Abnormal liver metabolism in cancer patients detected by 31P MR spectroscopy, *NMR Biomed* 1999; 12: 535-544
 - 28 Eichler K, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Vogl TJ: Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT): *Radiologe* 2001; 41,10: 915-922
 - 29 Francis IR, Chenevert TL, Gubin B, Collomb L, Ensminger MSW, Walker-Andrews S, Glazer GM: Malignant hepatic tumors: P-31 MR spectroscopy with one-dimensional chemical shift imaging, *Radiology* 1991; 180: 341-344

- 30 Гранов АМ, Тарасов ПГ, Гранов ДА: Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени, Вестник рентгенологии и радиологии 1998; 2: 25-31
- 31 Gross-Fengels W, Friedmann G, Kuhn M, Huber R, Dommasck J, Neufang KFR: Techniken, Ergebnisse und Risiken der Chemoembolisation von malignen Lebertumoren, Akt Radiol 1991; 1: 97-104
- 32 Grote R, Schmoll E, Rosenthal H, Bokemeier B: Chemoembolisation hepatozellulärer Karzinome – computertomographische Verlaufsbeobachtung, Fortschr. Röntgenstr. 1989; 151,1: 15-22
- 33 Groupe d'Etude et de traitement du Carcinome Hepatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma, N Engl J Med 1995; 332,19: 1256-1261
- 34 Haage P, Tacke J: MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen, Radiologe 2001; 41,1: 77-83
- 35 Hashimoto T, Nakamura H, Tomada K, Murakami T, Nakanishi K, Tsuda K, Ishida T, Kim T, Narumi Y: Hepatocellular carcinoma patients showing long-term complete responses to chemoembolization, Seminars in Oncology 1997; 24,2(Suppl6): S26-S28
- 36 Heindel W, du Mesnil de Rochemont R, Kugel H, Ernst S, Tesch H, Diehl V, Lackner K: ³¹P-MR-Spektroskopie der menschlichen Leber – spektrale Hinweise auf eine Lymphominfiltration, Fortschr. Röntgenstr. 1997; 167,1: 62-70
- 37 Helmberger T, Holzknecht N, schöpf U, Kulinna C, Rau H, Stäbler A, Reiser M: Radiofrequenzablation von Lebermetastasen, Radiologe 2001; 41,1: 69-76
- 38 Howe FA, Stubbs M, Rodrigues LM, Griffiths JR: An assessment of artefacts in localized and non-localized ³¹P MRS studies of phosphate metabolites and pH in rat tumours, NMR Biomed 1993; 6: 43-52
- 39 Howells SL, Maxwell RJ, Howe FA, Peet AC, Stubbs M, Rodrigues LM, Robinson SP, Baluch S, Griffiths JR: Pattern recognition of ³¹P magnetic resonance spectroscopy tumor spectra obtained in vivo, NMR Biomed 1993; 6: 237-241

- 40 Huppert PE, Viebahn R, Duda SH, Lauchart W: Interventionell-radiologische Therapieverfahren beim hepatozellulären Karzinom, Zentralbl Chir 1994; 119,11: 787-793
- 41 Huppert PE, Geißler F, Duda SH, Lauchart W, Dette S, Dietz K, Brambs HJ, Claussen CD: Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: computertomografische Befunde und klinische Resultate bei prospektiv repetitiver Therapie, Fortschr. Röntgenstr. 1994; 160,5: 425-432
- 42 Jalan R, Sargentoni J, Coutts GA, Bell JD, Rolles K, Burroughs AK, Taylor-Robinson SD: Hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in primary biliary cirrhosis and its relation to prognostic models, Gut 1996; 39: 141-146
- 43 Kettenbach J, Pokrajac B, Schamp S, Fellner C, Schmid R, Gustorff B, Berger J, Grgurin M, Peer K, Wolff U, Seitz W, Pötter R, Lammer J: MR-gestützte Brachytherapie nichtresektabler Lebermetastasen, Radiologe 2001; 41,1:56-63
- 44 Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, Suou T, Kawasaki H: Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma, Cancer 2001; 92: 1516-1524
- 45 Kooby DA, Zakian KL, Challa SN, Matei C, Petrowsky H, Yoo HH, Koutcher JA, Fong Y: Use of phosphorous-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy to determine safe timing of chemotherapy after hepatic resection, Cancer Research 2000; 60: 3800-3806
- 46 Le Duc G, Elst LV, Colet JM, Roch A, Gillis P, Le Bas JF, Muller RN: Ultrasmall particulate iron oxides as contrast agents for magnetic resonance spectroscopy: a dose-effect study, J Magn Reson Imaging 2001; 13: 619-626
- 47 Leij-Halfwerk S, Dagnelie PC, van den Berg JW, Wilson JHP, Sijens PE: Hepatic sugar phosphate levels reflect gluconeogenesis in lung cancer: simultaneous turnover measurement and ³¹P magnetic resonance spectroscopy in vivo, Clinical Science 2000; 98: 167-174
- 48 Li CW, Negendank WG, Murphy-Boesch J, Padavic-Shaller K, Brown TR: Molar quantitation of hepatic metabolites in vivo in proton-decoupled, nuclear overhauser effect enhanced ³¹P NMR spectra localized by three-dimensional chemical shift imaging, NMR Biomed 1996; 9: 141-155

- 49 Lladó L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J, Guardiola J, Jaurieta E: A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization, *Cancer* 2000; 88,1: 50-57
- 50 Luyten PR, Groen JP, Vermeulen JWAH, den Hollander JA: Experimental approaches to image localized human ^{31}P NMR spectroscopy, *Magn Reson Med* 1989; 11: 1-21
- 51 Matson GB, Twieg DB, Karczmar GS, Lawry TJ, Gober JR, Valenza M, Boska MD, Weiner MW: Application of image-guided surface coil P-31 MR spectroscopy to human liver, heart and kidney, *Radiology* 1988; 169,2: 541-547
- 52 Menon DK, Harris M, Sargentoni J, Taylor-Robinson SD, Cox IJ, Morgan MY: In vivo hepatic ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in chronic alcohol abusers, *Gastroenterology* 1995; 108,3: 776-788
- 53 Menon DK, Sargentoni J, Taylor-Robinson SD, Bell JD, Cox IJ, Bryant DJ, Coutts GA, Rolles K, Burroughs AK, Morgan MY: Effect of functional grade and etiology on in vivo hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in cirrhosis: biochemical basis of spectral appearances, *Hepatology* 1995; 21,2: 417-427
- 54 Meyerhoff DJ, Karczmar GS, Weiner MW: Abnormalities of the liver evaluated by ^{31}P MRS, *Invest Radiol* 1989; 24: 980-984
- 55 Meyerhoff DJ, Boska MD, Thomas AM, Weiner MW: Alcoholic liver disease: quantitative image-guided P-31 MR spectroscopy, *Radiology* 1989; 173,2: 393-400
- 56 Meyerhoff DJ, Karczmar GS, Matson GB, Boska MD, Weiner MW: Non-invasive quantitation of human liver metabolites using image-guided ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, *NMR Biomed* 1990; 3,1: 17-22
- 57 Meyerhoff DJ, Karczmar GS, Valone F, Venook A, Matson GB, Weiner MW: Hepatic cancers and their response to chemoembolization therapy: quantitative image-guided ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, *Invest Radiol* 1992; 27: 456-464
- 58 Miller DL, O'Leary TJ, Girton M: Distribution of iodized oil within the liver after hepatic arterial injection, *Radiology* 1987; 162,3: 849-852

- 59 Munakata T, Griffiths RD, Martin PA, Jenkins SA, Shields R, Edwards RHT: An in vivo ^{31}P MRS study of patients with liver cirrhosis: progress towards a non-invasive assessment of disease severity, *NMR Biomed* 1993; 6: 168-172
- 60 Nakamura H, Tanaka T, Hori S, Yoshioka H, Kuroda C, Okamura J, Sakurai M: Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: Assessment of efficacy in cases of resection following embolization, *Radiology* 1983; 147,2: 401-405
- 61 Nakamura H, Hashimoto T, Hiromichi O, Sawada S: Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma, *Radiology* 1989; 170,3: 783-786
- 62 Ng TC, Evanochko WT, Hiramoto RN, Ghanta VK, Lilly MB, Lawson AJ, Corbett TH, Durant JR, Glickson JD: ^{31}P NMR spectroscopy of in vivo tumors, *J Magn Reson* 1982; 49: 271-286
- 63 Oberhaensli RD, Hilton-Jones D, Bore PJ, Hands LJ, Rampling RP, Radda GK: Biochemical investigation of human tumours in vivo with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy, *Lancet* 1986; July: 8-11
- 64 Oberhaensli RD, Galloway GJ, Hilton-Jones D, Bore PJ, Styles P, Rajagopalan B, Taylor DJ, Radda GK: The study of human organs by phosphorus-31 topical magnetic resonance spectroscopy, *BJR* 1987; 60: 367-373
- 65 Okada S: Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues, *Hepatology* 1998; 27,6: 1743-1744
- 66 Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, Caspani B, Magnolfi F, Bianchini A, Anelli V, Pacella S, Rossi Z: Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization, *Radiology* 2001; 219,3: 669-678
- 67 Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Lubinski M, Hagège H, Dao T, van Steenberg W, Buffet C, Rougier P, Adler M, Pignon JP, Roche A: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial, *J Hepatology* 1998; 29: 129-134
- 68 Rajanayagam V, Lee RR, Ackerman Z, Bradley WG, Ross BD: Quantitative P-31 MR spectroscopy of the liver in alcoholic cirrhosis, *JMRI* 1992; 2,2: 183-190

- 69 Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, Duvauferrier R, Coornaert S, Darnault P, Rameé A, Herry JY, Gastard J: Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol, *Radiology* 1988; 168,2: 541-545
- 70 Reiman TH, Heiken JP, Totty WG, Lee WKT: Clinical MR imaging with a Helmholtz-type surface coil, *Radiology* 1988; 169,2: 564-566
- 71 Roelsgaard K, Stodkilde-Jorgensen H, Donstrup S, Djurhuus JC: Non-invasive investigation of parenchymal liver disease using ^{31}P NMR spectroscopy, *NMR Biomed* 1993; 6: 383-388
- 72 Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T, Konishi M, Kawano N, Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M, Moriyama N, Sugita M: Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma, *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27,4: 251-257
- 73 Sangro B, Herràiz M, Martínez-Gonzàles MA, Bilbao I, Herrero I, Belouqui O, Betés M, de la Pena A, Cienfuegos JA, Quiroga J, Prieto J: Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single european institution, *Surgery* 1998; 124,3: 575-583
- 74 Sauter R, Schneider M, Wicklow K, Kolem H: Klinisch einsetzbare Verfahren der Magnetresonanz-Spektroskopie – heutiger Stand, *electromedica* 1992; 60,2: 32-54
- 75 Schilling A, Gewiese B, Stiller D, Römer T, Wolf KJ: Influence of nutritional status on the ^{31}P -MR spectrum of the healthy liver, *Fortschr. Röntgenstr.* 1990; 153,4: 369-372
- 76 Schilling A, Gewiese B, Berger G, Boese-Landgraf J, Fobbe F, Stiller D, Gallkowski U, Wolf KJ: Liver tumors: follow-up with P-31 MR spectroscopy after local chemotherapy and chemoembolization, *Radiology* 1992; 182,3: 887-890
- 77 Scholz A, Langer M, Langer R, Felix R, Neuhaus P: Intraarterielle Chemoembolisation nicht-resektabler hepatozellulärer Karzinome, *Fortschr. Röntgenstr.* 1991; 154,3: 258-261
- 78 Semmler W, Gademann G, Bachert-Baumann P, Zabel HJ, Lorenz WJ, van Kaick G: Monitoring human tumor response to therapy by means of P-31 spectroscopy, *Radiology* 1988; 166,2: 533-539
- 79 Sijens PE, van Dijk P, Dagnelie PC, Oudkerk M: Non-T1-weighted chemical shift imaging of the human liver, *Magn Reson Imaging* 1995; 13,4: 621-628

- 80 Sijens PE, Dagnelie PC, Halfewerk S, van Dijk P, Wicklow K, Oudkerk M: Understanding the discrepancies between ^{31}P MR spectroscopy assessed liver metabolite concentrations from different institutions, *Magn Reson Imaging* 1998; 16,2: 205-211
- 81 Sostman HD, Armitage IM, Fischer JJ: NMR in cancer: I. High resolution spectroscopy of tumors, *Magn Reson Imaging* 1984; 2,4: 265-278
- 82 Steen RG: Response of solid tumors to chemotherapy monitored by in vivo ^{31}P nuclear magnetic spectroscopy: a review, *Cancer Res* 1989; 49: 4075-4085
- 83 Steger W, Vogl TJ, Hosten N, Steger S, Hidajat N, Felix R: Dopplersonographische Verlaufskontrolle der Perfusion hepatozellulärer Karzinome nach arterieller Chemoembolisation, *Fortschr. Röntgenstr.* 1998; 168,1: 49-56
- 84 Stubbs M, Rodrigues LM, Griffiths JR: Potential artefacts from overlying tissues in ^{31}P NMR spectra of subcutaneously implanted rat tumours, *NMR Biomed* 1989; 1,4: 165-170
- 85 Stubbs M, Rodrigues LM, Gusterson BA, Griffiths JR: Monitoring tumor growth and regression by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, *Advan Enzyme Regul* 1990; 30: 217-230
- 86 Stubbs M, Veech RL, Griffiths JR: Tumor metabolism: the lesson of magnetic resonance spectroscopy, *Advan Enzyme Regul* 1995; 35: 101-115
- 87 Taylor-Robinson SD, Sargentoni J, Bell JD, Saeed N, Changani KK, Davidson BR, Rolles K, Burroughs AK, Hodgson HJF, Foster CS, Cox IJ: In vivo and in vitro hepatic ^{31}P magnetic resonance spectroscopy and electron spectroscopy of the cirrhotic liver, *Liver* 1997; 17: 198-209
- 88 Taylor-Robinson SD: Applications of magnetic resonance spectroscopy to chronic liver disease, *Clinical Medicine* 2001; 1,1: 54-60
- 89 Thomas CP, Dixon RM, Tian M, Butler SA, Counsell CJR, Bradley JK, Adams GE, Radda GK: Phosphorus metabolism during growth of lymphoma in mouse liver: a comparison of ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in vivo and in vitro, *Br J Cancer* 1994; 69: 633-640
- 90 Tofts PS, Wray S: A critical assessment of methods of measuring metabolite concentrationd by NMR spectroscopy, *NMR Biomed* 1988; 1,1: 1-10

- 91 Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Beaugrand M: Intra-arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma, *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1242-1247
- 92 Troisi R, Defreyne L, Hesse UJ, Praet M, Decruyenaere J, de Hemptinne B: Multimodal treatment for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: the role of chemoembolization and alcoholization before liver transplantation, *Clin Transplantation* 1998; 12: 313-319
- 93 Twieg DB, Meyerhoff DJ, Hubesch B, Roth K, Sappey-Marini D, Boska MD, Gober JR, Schaefer S, Weiner MW: Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in humans by spectroscopic imaging: localized spectroscopy and metabolite imaging, *Magn Reson Med* 1989; 12: 291-305
- 94 Vogl TJ, Schroeder H, Trapp M, Straub R, Schuster HA, Schuster M, Mack M, Souchoy F, Neuhaus P: Multisequentielle arterielle Chemoembolisation fortgeschrittener hepatozellulärer Karzinome: computertomografische Verlaufsparemeter zur Beurteilung des Ansprechens auf Therapie, *Fortschr. Roentgenstr.* 2000; 172: 43-50
- 95 Vogl TJ, Schroeder H, Trapp M, Mack M, Schuster HA, Schmitt J, Neuhaus P, Felix R: Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success – results from a liver transplantation center, *Radiology* 2000; 214,2: 349-357
- 96 Vogl TJ, Mack M, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Roggan A, Zangos S: Perkutane interstitielle Thermotheapie maligner Lebertumoren, *Fortschr. Roentgenstr.* 2000; 172: 12-22
- 97 Vogl TJ, Müller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P: Therapiemöglichkeiten bei nicht resektablen Lebermetastasen, *Chirurg* 1999; 70: 133-140
- 98 van Wassenaeer-van Hall HN, van der Grond J, van Hattum J, Kooijman C, Hoogenraad TU, Mali WPTM: ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the liver: correlation with standardized serum, clinical and histological changes in diffuse liver disease, *Hepatology* 1995; 21,2: 443-449
- 99 Wickenhöfer R, Hasan I, Schüller H, Reiser M, Hartlapp JH: Ergebnisse der Chemoembolisation fortgeschrittener Leberzellkarzinome, *Fortschr. Röntgenstr.* 1992; 156,4: 328-332

- 100 Wicklow K, Kolem H, Schneider M, Sauter R: Klinische Magnetresonanztomographie: Möglichkeiten und Methoden an Ganzkörpertomographen, Akt Radiol 1993; 3: 90-99
- 101 Witte G, Kremer B, Henne-Bruns D, Jordan A, Bücheler E: Chemoembolisation beim primären Leberzellkarzinom, Fortschr. Röntgenstr. 1991; 154,6: 634-637
- 102 Yamada T, Makita F, Takehara K, Saitou S, Satou K, Endou K, Shimoda R, Matsuzaki Y, Matsumoto T, Yuasa K, Takagi H, Yamada S, Mori M: Evaluation of the therapeutic effect of TAE on primary liver cancer, Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33(Suppl): S55-S59
- 103 Yoshioka H, Sato M, Sonomura T, Terada M, Kishi K, Yoshikawa A: Factors associated with survival exceeding 5 years after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma, Seminars in Oncology 1997; 24,2(Suppl6): S29-S37
- 104 Zangos S, Gille T, Eichler K, Engelmann K, Woitaschek D, Balzer JO, Mack MG, Thalhammer A, Vogl TJ: Transarterielle Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung, Ergebnisse, Radiologe 2001; 41: 906-914
- 105 Zangos S, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Eichler K, Balzer JO, Vogl TJ: Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen, Radiologe 2001; 41,1: 84-90
- 106 Zhang Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M: The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma, Cancer 2000; 89,12: 2606-2612

7 Abkürzungsverzeichnis

^{13}C	Kohlenstoff
^1H	Wasserstoff
^{31}P	Phosphor
ADP	Adenosindiphosphat
AFP	α -Fetoprotein
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adosintriphosphat
CEA	karzinoembryonales Antigen
CSI	chemical shift imaging
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FID	free induction decay = freier Induktionszerfall
FLASH	fast low angle shot
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure
GPC	Glycerophosphorylcholin
GPE	Glycerophosphorylethanolamin
Gy	Gray
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
Hz	Hertz
ISIS	image selected in-vivo spectroscopy
KOF	Körperoberfläche
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
NADP	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH	reduziertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NTP	Nukleosidtriphosphat
PCH	Phosphorylcholin
PCr	Phosphorkreatin

PDE	Phosphodiester
PEA	Phosphorylethanolamin
Pi	anorganisches Phosphat
PME	Phosphomonoester
ppm	parts per milion
RER	rauhes endoplasmatisches Retikulum
SD	Standardabweichung
SE	Spinecho
T	Tesla
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TE	Echozeit
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Status
TR	Repetitionszeit
WHO	World Health Organization

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. J. Vogl für die Überlassung, Betreuung des Themas und die Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

Gegenüber Herrn Oliver Söllner stehe ich in großer Schuld für die jahrelange Begleitung, Anleitung, Beratung und Unterstützung.

Dankbar bin ich Frau Dr. med. K. Hochmuth und Herrn Dr. med. T. Diebold für die Hilfe bei der Einführung in die Spektroskopietechnik.

Für die große Ausdauer und Geduld bei der Organisation und Vorbereitung der Untersuchungen sowie die Patientenbetreuung bin ich Frau M. Brindlinger und Frau H. Pommer sehr dankbar. Ebenso möchte ich mich bei den Patienten und Probanden für ihr Einverständnis und ihre Ausdauer bedanken.

Danken möchte ich nicht zuletzt meiner Familie, die mich stets gestärkt hat, sowie allen Freunden und Bekannten für ihre Freundschaft und Unterstützung.

9 Erklärung an Eides statt

Ich versichere, daß ich die Arbeit selbständig, ohne die Hilfe Dritter und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel und Literaturquellen angefertigt habe. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar.

Adrian Schuster

Berlin, den 29. Mai 2002

10 Lebenslauf

8. März 1974 Geburt in Dresden

Schul Ausbildung

1980 - 1982 119. Polytechnische Oberschule Dresden

1982 - 1984 124. Polytechnische Oberschule Dresden

1984 - 1990 2. Oberschule Berlin-Lichtenberg

1990 - 1992 Heinrich-Schliemann-Gymnasium Berlin

Medizinstudium

1992 - 1994 Freie Universität Berlin

1994 - 1998 Humboldt-Universität Berlin

1998 - 1999 Praktisches Jahr

Arzt im Praktikum

1999 - 2000 Charité Virchow-Klinikum Radiologie

Informatikstudium

seit 2000 Freie Universität Berlin